ORSAY
N° d'Ordre
487

# THÈSE

PRÉSENTÉE

A L'UNIVERSITÉ DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR - INGÉNIEUR

PAR

**Jean-Luc MALLERON**
Ingénieur ENSCM

---

**Sujet de la Thèse:**

**Réactions de substitution des acétates allyliques catalysées par des complexes de palladium.**

---

SOUTENUE LE 30 JUIN 1981, DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

MM. H. KAGAN — Président

H. CHRISTOL
Y. CHAUVIN
D. FARGE
J. C. FIAUD
— Examinateurs

ORSAY
N° d'Ordre

# THÈSE

PRESENTEE

A L'UNIVERSITÉ DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR - INGÉNIEUR

PAR

**Jean-Luc MALLERON**
Ingénieur ENSCM

---

**Sujet de la Thèse:**

**Réactions de substitution des acétates allyliques catalysées par des complexes de palladium.**

---

SOUTENUE LE 30 JUIN 1981 DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

MM. H. KAGAN — Président

H. CHRISTOL
Y. CHAUVIN
D. FARGE
J. C. FIAUD
— Examinateurs

Cette thèse a été effectuée au laboratoire de Synthèse Asymétrique sous la direction de Monsieur le Professeur KAGAN.

Je tiens à lui exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour avoir assuré ma formation de chercheur.

Je remercie vivement Mrs CHRISTOL, CHAUVIN, FARGE et FIAUD d'avoir accepté de faire partie du Jury.

Je suis très reconnaissant envers Mr J.C.FIAUD et je le remercie à nouveau pour les nombreuses discussions que nous avons eues ensemble et pour tout l'intérêt qu'il a porté à ce travail.

Enfin, mes remerciements vont aussi à tous mes camarades de laboratoire, techniciens, chercheurs, enseignants qui, à des titres divers, ont contribué à la réalisation de ce travail.

# S O M M A I R E

Page

INTRODUCTION ..... 4

Chapitre I : LES COMPLEXES π-ALLYLIQUES DU PALLADIUM EN SYNTHESE ORGANIQUE ..... 7

I - Introduction ..... 7

II - Insertion d'un diène-1,3 dans un complexe π-allylique.. 9

III - Etude de réactivité ..... 18

1 - Introduction ..... 18

2 - Hydrogénation et induction asymétrique ..... 19

3 - Substitution nucléophile ..... 22

IV - Conclusion ..... 28

Chapitre II : ETUDE DU SYSTEME CATALYTIQUE $Pd(dba)_2$ + phosphines : ALKYLATION D'ACETATES ALLYLIQUES ..... 30

I - Introduction ..... 30

II - Synthèse ..... 31

1 - Généralités ..... 31

2 - Recherche de nouveaux nucléophiles ..... 35

2-1 Introduction ..... 35

2-2 Rappels ..... 36

2-3 Malonate de méthyle ..... 39

2-4 Diéthylphosphonoacétate d'éthyle ..... 41

2-5 Diènes ..... 45

a Cyclopentadiène ..... 45

b Indène ..... 47

c Pentadiène-1,4 ..... 49

2-6 Indole ..... 50
2-7 Enolates de fonctions carbonylées ..... 52
a Cétones ..... 52
b Esters ..... 60
3 - Recherche de nouveaux substrats ..... 62
4 - Conclusion ..... 63

III - Etude du mécanisme réactionnel de l'alkylation d'acétates allyliques ..... 65
1 - Introduction ..... 65
2 - Définition du système chimique ..... 66
3 - Recherche d'un intermédiaire réactionnel ..... 69
4 - Stéréochimie de la réaction ..... 81
5 - Mécanisme réactionnel : compétition $S_N2$ - $S_N'2$ .... 91
6 - Induction asymétrique ..... 99
7 - Conclusion ..... 108

PROJETS ET CONCLUSION GENERALE ..... 109

PARTIE EXPERIMENTALE ..... 114

BIBLIOGRAPHIE ..... 145

## ABREVIATIONS

| | | |
|---|---|---|
| acac | = | acétylacétonato |
| L | = | phosphine |
| DPPE | = | diphénylphosphino-1,2 éthane |
| DPPB | = | diphénylphosphino-1,4 butane |
| DIOP | = | O-isopropylidène-2,3 dihydroxy-2,3 bis(diphénylphosphino)-1,4 butane |
| TOT | = | tri-O-tolylphosphine |
| DIPAMP | = | bis(O-anisylphénylphosphino)-1,2 éthane |
| CAMPHOS | = | triméthyl-1,2,2 bis(diphénylphosphino)-1,3 cis méthylcyclopentane |
| dba | = | dibenzylidèneacétone |
| tfacam | = | trifluoroacétylcamphorato |
| Cp | = | cyclopentadiényle |

Digitized by the Internet Archive
in 2026

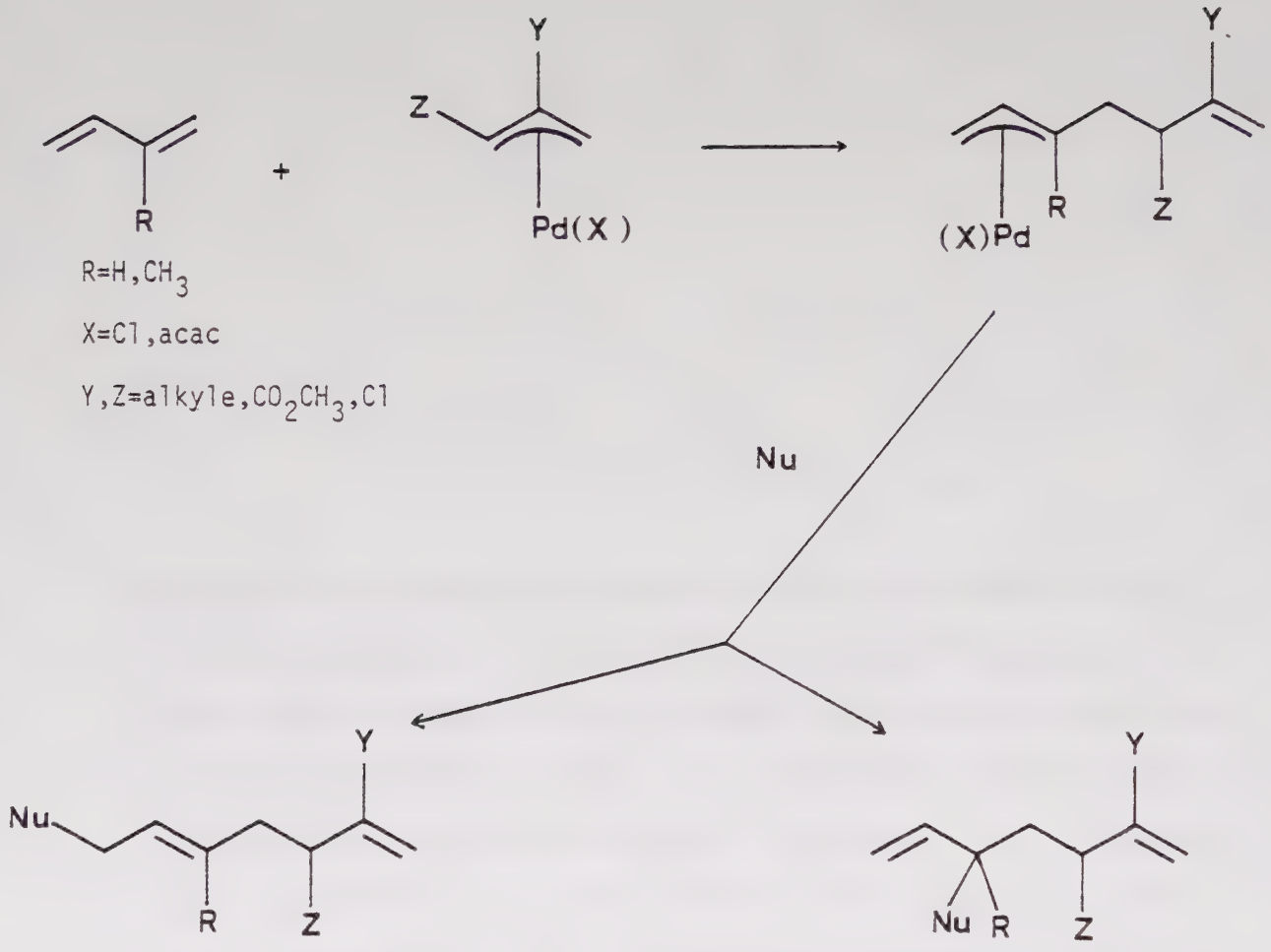
https://archive.org/details/IA41547318_0021

# INTRODUCTION

Les méthodes classiques de synthèse ne parviennent pas totalement à résoudre les problèmes posés à l'organicien. Les métaux de transition sous forme de complexes organométalliques contribuent à combler cette lacune. La chimie du palladium, en constant développement, constitue assurément un outil appréciable. De nombreux ouvrages l'attestent (1,2). L'industrie utilise depuis longtemps déjà le palladium dans une production de gros tonnage, le procédé Wacker. Nous nous sommes donc orientés vers l'emploi des complexes de palladium en synthèse organique.

Pour ce travail, nous distinguerons deux types de réaction. Ce sont d'abord les réactions stoechiométriques pour lesquelles une molécule d'un complexe palladié réagit avec une molécule de substrat. Nous avons choisi les complexes π-allyliques (1,2) et deux raisons ont guidé notre choix. De nombreux produits naturels (Chapitre I) sont préparés grâce à eux et ils interviennent dans des cycles de réactions catalytiques.

De nouveaux complexes π-allyliques obtenus par insertion régiosélective d'un diène-1,3 dans une liaison métal-carbone ont été décrits dans la littérature ( 3 ).

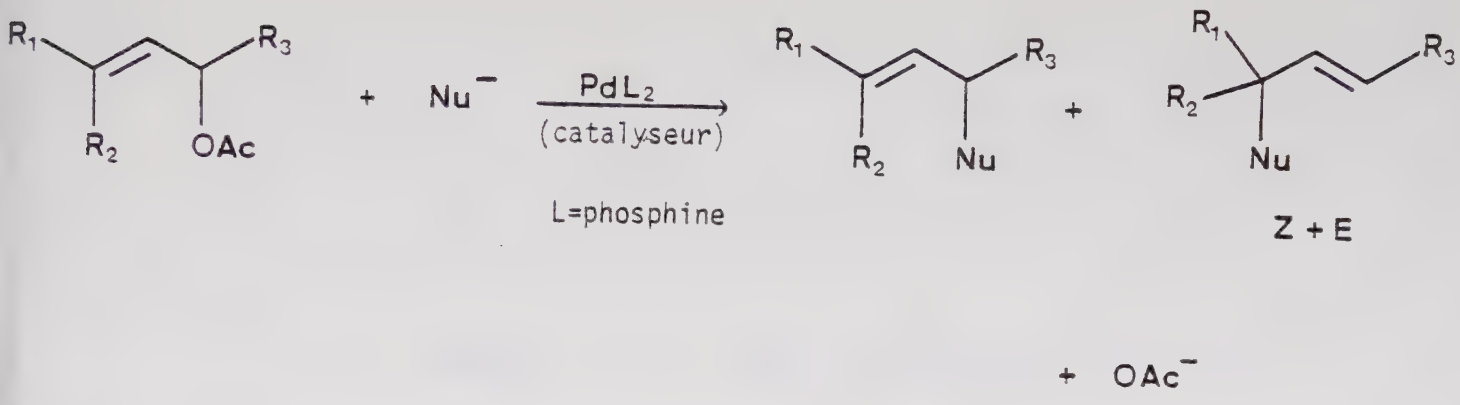



Nous avons repris cette réaction,relativement peu connue,pour la sélectivité du couplage entre le diène et le complexe π-allylique.

Nous avons ensuite étudié la réactivité du nouveau complexe π-allylique vis à vis de nucléophiles. La maitrise de la régiosélectivité devait contribuer à étendre leur emploi dans la synthèse de molécules complexes.

L'autre aspect de notre travail est représenté par la catalyse en phase homogène (Chapitre II). Le système catalytique est constitué par un complexe de palladium au degré d'oxydation 0 ou 2 et activé par des

ligands, en général des phosphines. Si celles-ci sont chirales et contrôlent la formation de produits chiraux, on parlera de catalyse asymétrique. Les substrats que nous avons sélectionnés sont des acétates allyliques. Leur réactivité vis à vis de nucléophiles fut surtout étudiée par Trost ( 4 ).




Il fut constaté que seuls les anions stabilisés donnaient de bons résultats. Dans une première partie, nous nous proposons d'étendre la gamme des nucléophiles réagissant selon cette réaction. Nous avons aussi voulu développer des méthodes simples qui bénéficient de l'excellente activité et de la bonne sélectivité du système catalytique que nous avons préconisé. De nouveaux synthons ont pu être préparés grâce aux résultats de notre étude.

La seconde partie du chapitre II est consacrée à l'étude du mécanisme réactionnel de l'alkylation allylique en utilisant des catalyseurs rendus chiraux par l'introduction de phosphines chirales (essentiellement la DIOP ( 5 )) comme ligands. Nous avons recherché un intermédiaire réactionnel compatible avec les activités optiques de nos produits de substitution. Cette méthode fut déjà appliquée pour d'autres réactions comme l'hydroformylation d'oléfines aliphatiques catalysée par un complexe chiral de rhodium ( 6 ) ou bien une réaction du type Wacker utilisant un complexe chiral de palladium ( 7 ).

# CHAPITRE I

## LES COMPLEXES π-ALLYLIQUES DU PALLADIUM EN SYNTHESE ORGANIQUE

## I - INTRODUCTION

La chimie du palladium, mise en valeur par la découverte de nombreux complexes (sels de palladium, complexes π (8), complexes π-allyliques (9), palladocycles (10)..) a incité les organiciens à l'exploiter dans le domaine synthétique (2). Les synthèses de la phéromone du papillon "Monarch" (11),de la vitamine A (12),de la damascone (13)ou d'un précurseur de prostaglandines (14) mettant en jeu, dans des étapes successives, des réactions stéréo et régiosélectives de complexes palladiés, n'ont fait que renforcer notre motivation pour préparer de nouveaux complexes, étudier leur réactivité et essayer de les utiliser pour la synthèse.

Dans ce chapitre, nous nous intéressons plus particulièrement aux complexes π-allyliques pour deux raisons essentielles : d'une part, le grand nombre de ces complexes décrits dans la littérature (2) en fait des précurseurs potentiels de molécules organiques ; d'autre part, ils interviennent dans le cycle catalytique de certaines réactions ( quelques-uns sont même des catalyseurs (15) ).Une connaissance approfondie de leur réactivité permettra de mieux comprendre et de découvrir de nouveaux systèmes catalytiques.

Le complexe π-allylique (Schéma 1) montre la position du métal par rapport au ligand ainsi que celle des substituants par rapport au métal (position syn ou anti).

Le formalisme de Green (16) permet de calculer le nombre d'électrons

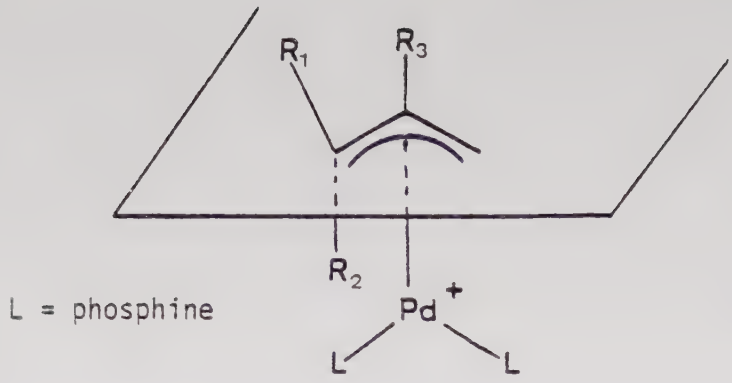



Schéma 1 : Représentation d'un complexe π-allylique

autour du métal (NE) ainsi que le nombre de valence (NV) qui correspond au degré d'oxydation du métal.

Soit un complexe de formule générale : $MX_xL_nZ_z$

Z : ligand possédant 0 électron sur sa couche externe

X : " " 1 " " " " "

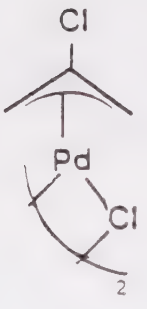
L : " " 2 électrons " " " "

m : nombre d'électrons sur la couche externe du métal

$NE = m + 2n + x$

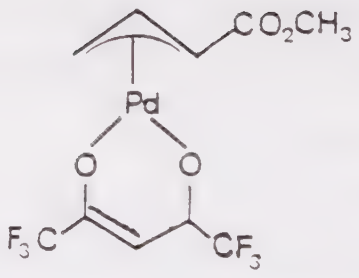
$NV = x$

Exemples :




$ML_2X_2$

NE = 16, NV = 2




$ML_2X_2$

NE = 16, NV = 2

Nous avons travaillé avec des complexes π-allyliques ayant pour NE = 16 et un degré d'oxydation 2, paramètres traduisant une insaturation et donc une certaine réactivité.

## II - INSERTION D'UN DIENE-1,3 DANS UN COMPLEXE π-ALLYLIQUE

De nombreux complexes π-allyliques sont connus. Les substrats allyliques, les oléfines ou les dioléfines (9,17,18) sont leurs principaux précurseurs. Récemment, des nouveaux complexes furent préparés par insertion de diènes-1,3 (3,19 à 23) et même de diènes-1,2 (19,21,24,25) dans une liaison métal-carbone ; ils ont permis de mieux comprendre le mécanisme de la polymérisation du butadiène (3,21,26,27,28).

La grande originalité des diènes-1,3 se traduit par une régiosélectivité qui concerne directement la formation de la liaison carbone-carbone (Schéma 2).

Hughes et Powell (3) ont fait des études par RMN dynamique pour établir les étapes de formation de 4 à partir d'un complexe π-allylique et d'un diène-1,3. La formation de l'intermédiaire σ-allylique 1 constitue l'étape prédominante qui conduit au produit d'insertion : d'une part, la liaison π se forme avec la double liaison la moins encombrée du diène, probablement pour des raisons d'ordre stérique ; d'autre part, la liaison σ entre le palladium et un atome de carbone du ligand allylique s'établit avec le carbone le moins substitué du ligand. Tout se passe comme si le diène-1,3 réagissait avec le carbone le moins substitué du ligand allylique contrairement aux résultats obtenus avec les diènes-1, 2 (25).

Les cinétiques différentes constatées avec le trans pentadiène-1,3 et le cis pentadiène-1,3 ainsi que le cyclopentadiène tendent à montrer

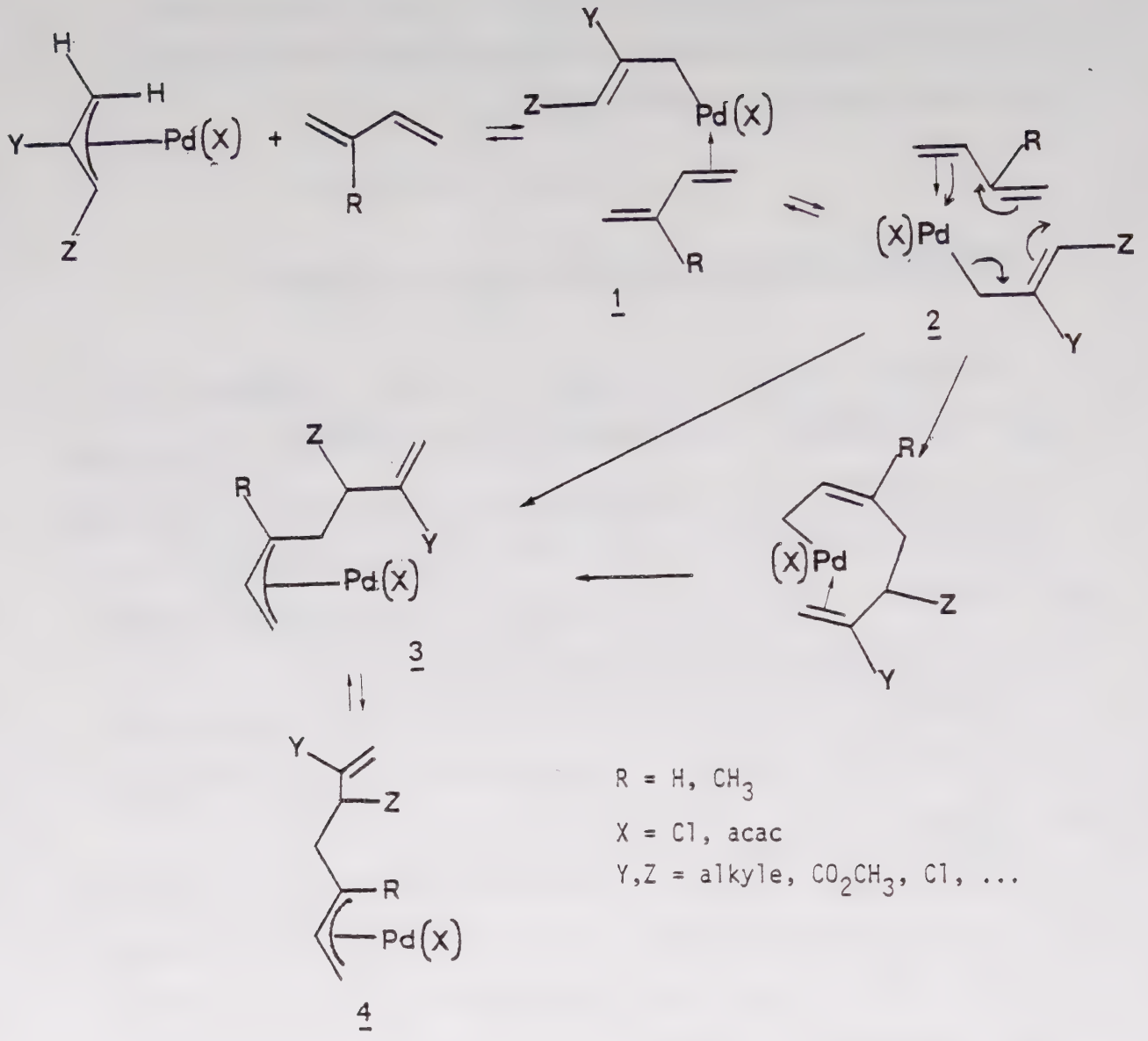



Schéma 2 : Mécanisme de l'insertion de diènes-1,3 dans un complexe π-allylique

que la deuxième étape 1 → 2 est à la fois un réarrangement planaire cis du diène et une coordination avec le métal. Ainsi les conditions stéréochimiques de formation de la liaison carbone-carbone sont les meilleures (analogie avec la réaction de Diels-Alder). Il devient alors plausible que le complexe σ-allylique 2 puisse subir un transfert électro-

nique cyclique à 8 électrons (4 électrons π + 2 électrons π + 2 électrons σ). La concertation est pratiquement impossible à démontrer. Mais la nouvelle espèce créée 3 présente une chaine très encombrante en configuration anti qui s'isomérise en configuration syn thermodynamiquement plus stable pour aboutir au complexe π-allylique final 4.

Les différents paramètres structuraux de la réaction de formation de 4 furent déterminés par les études de Hughes et Powell.

- Effet de ligand : la réactivité accrue de certains ligands s'explique par les effets électroniques attracteurs de groupes tel $CF_3$ qui augmentent le caractère électrophile du palladium et donc la stabilité du complexe 1.

X = acétylacétone hexafluorée >> acétylacétone ∿ Cl

- Effet du ligand allyle : de la même façon, les effets électroniques sont la principale explication à laquelle viennent s'ajouter parfois les effets stériques.

chloro-2 allyle > éthyl-allyle > méthyl-2 allyle > t-butyl-2 allyle

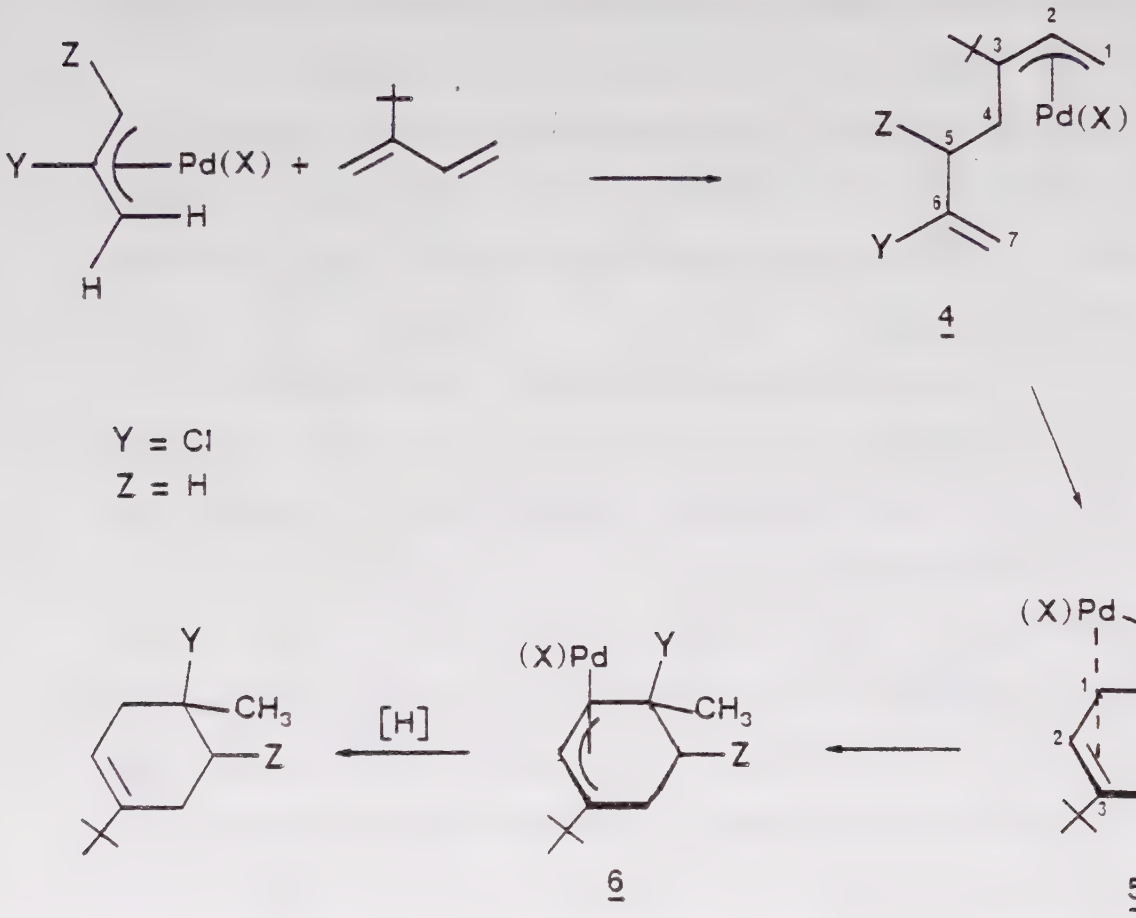
- Effet du diène-1,3 : si le substituant alkyle est situé sur le carbone qui participe à la formation de la nouvelle liaison carbone-carbone, il est évident que les effets stéréoélectroniques vont jouer un rôle important dans la formation des complexes 2 et 3. La formation de 4 suit la séquence :

butadiène > isoprène > diméthyl-2,3 butadiène ∿ trans-pentadiène > cis-pentadiène

cyclopentadiène > cyclohexadiène

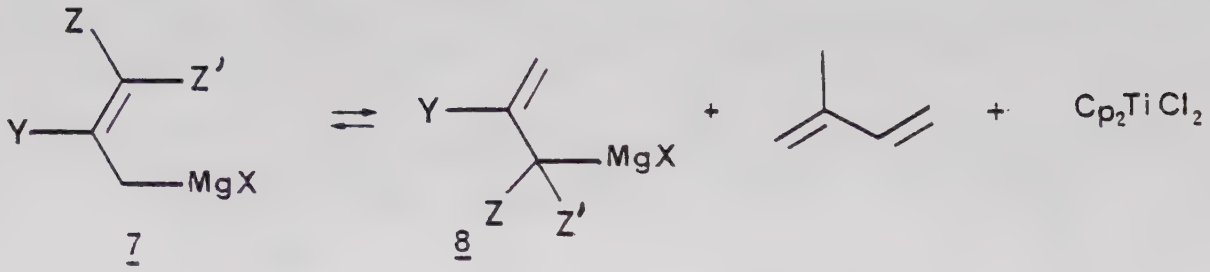
Un cas particulier (22) de la réaction d'insertion de diènes-1,3 est constitué par la cyclisation ultérieure d'un ligand allylique au sein même d'un complexe π-allylique du type 4. La chaine butényle en

position syn adopte la position anti si le groupe R est très encombrant. Elle favorise ainsi la cyclisation et la formation d'un complexe σ-allylique 5 par insertion de la double liaison $C_6$-$C_7$ dans la liaison σ $C_1$-Pd. C'est avec le tertiobutyl-2 butadiène-1,3 que l'on constate ce phénomène, le produit d'hydrogénolyse du complexe 6 confirmant sa structure.



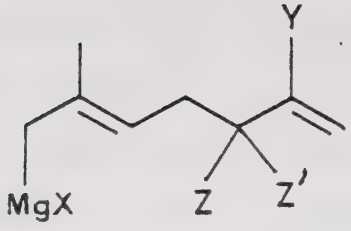

Nous nous sommes vivement intéressés à la réaction d'insertion de diènes-1,3 dans une liaison palladium-carbone non seulement pour les possibilités de synthèse qu'elle représente mais également pour sa régiosélectivité particulière et très originale. Récemment (28), Otsuka a obtenu l'insertion de l'isoprène dans une liaison allyl-magnésium, réaction régiosélective mais totalement différente de celle que nous avons décrite précédemment. Dans ce cas, l'insertion du diène dans la liaison métal-carbone s'effectue avec le carbone le plus substitué du réactif

de Grignard 7. D'autre part, c'est la double liaison la moins encombrée de l'isoprène, donc la moins substituée, qui s'insère.




7 ⇌ 8

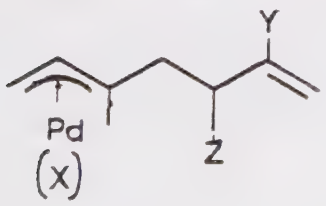
Y,Z,Z' = alkyle



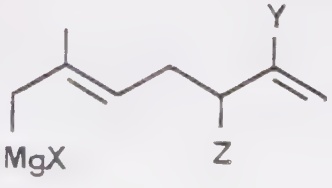

9

Il semble que le Ti(IV), en quantités catalytiques, favorise l'insertion avec le magnésien 8.

Si nous comparons les complexes 4 (R = $CH_3$) et 9 (Z' = H), nous constatons qu'ils diffèrent uniquement par la régiosélectivité de la réaction qui les a créé par insertion d'une double liaison dans une liaison métal-carbone. Selon le métal, il est donc possible, à partir des mêmes matières premières (diènes et précurseurs d'organométalliques allyliques), d'obtenir des isomères de position différents.




4




9

Il est intéressant de remarquer que si les diènes-1,3 peuvent s'insérer dans des liaisons métal-carbone de différents complexes, les diènes-1,2 réalisent également cette réaction (19,21,24,25) (Schéma 3).

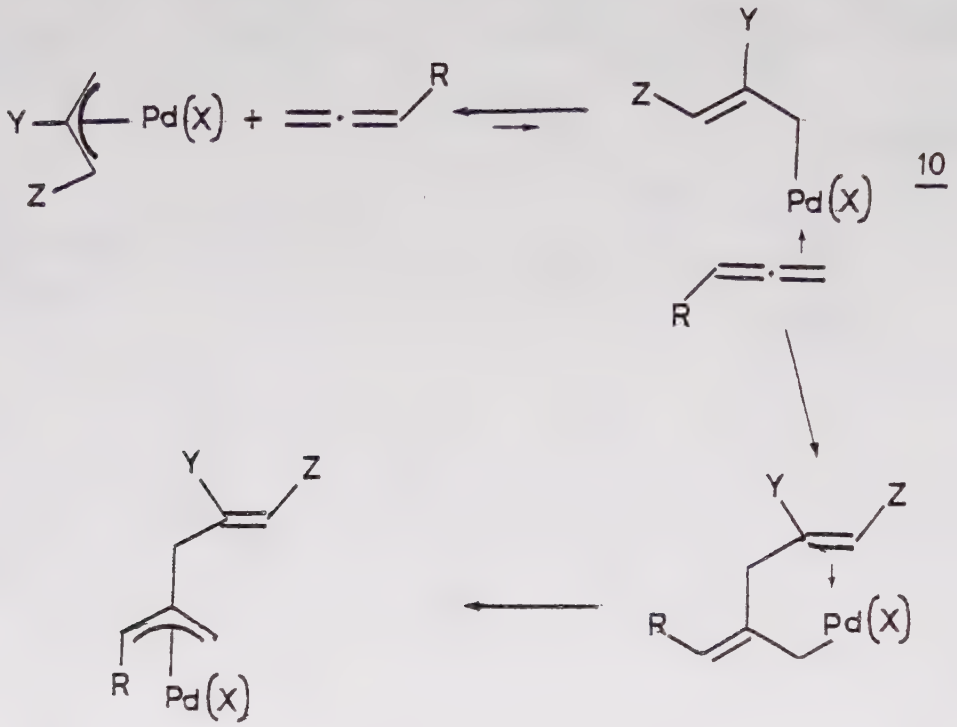



Schéma 3 : Mécanisme de l'insertion d'un allène dans un complexe π-allylique

La réaction est particulière du point de vue de la synthèse bien sûr, mais aussi par son mécanisme (25) totalement différent de ceux décrits.

Les allènes se coordinent au palladium par la double liaison la moins encombrée pour créer une entité σ-allylique 10. La liaison σ est formée par le carbone le moins substitué du ligand π-allylique initial. On remarquera l'analogie avec la première étape d'insertion de diènes-1,3 et de complexes π-allyliques palladiés.Puis il y a directement insertion avec le carbone central du diène-1,2 et le carbone de la liaison σ-allylique ; la nouvelle liaison σ se forme avec le carbone le moins substi-

tué de l'allène.

Les effets des ligands sont les mêmes que ceux de la réaction d'insertion de diènes-1,3. Un classement par ordre de réactivité décroissante des diènes-1,2 fut obtenu au cours des mesures cinétiques :

diméthyl-1,3 allène > diméthyl-1,1 allène > méthyl allène > allène > tétraméthyl allène ∿ di-t-butyl-1,3 allène.

Au vue de cette étude mécanistique qui met en évidence la régiosélectivité surprenante des réactions d'insertion de diènes-1,3 dans des complexes π-allyliques, nous avons pensé utiliser ces derniers pour étudier leur réactivité vis à vis de substrats variés. L'objectif était d'éventuelles applications en synthèse organique.

Avant d'effectuer des insertions de diènes-1,3, plusieurs complexes π-allyliques étaient nécessaires. Pour des raisons de simplicité, notre choix s'est porté sur quatre d'entre eux (11, 12, 13a, 13b) dont nous rappelerons brièvement la synthèse (3,29,30). Les ligands allyliques sont de deux types : le chloro-2 allyle et le méthoxycarbonyl-1 allyle provenant respectivement du dichloro-1,2 propène et du crotonate de méthyle. Quant aux autres ligands, ce sont les anions chlorure et β-dicétonates dérivant de l'hexafluoro-1,1,1,5,5,5 pentanedione-2,4 et du trifluoroacétyl-3 camphre (31) reconnus pour leur effet stabilisant vis à vis des complexes (Schéma 4).

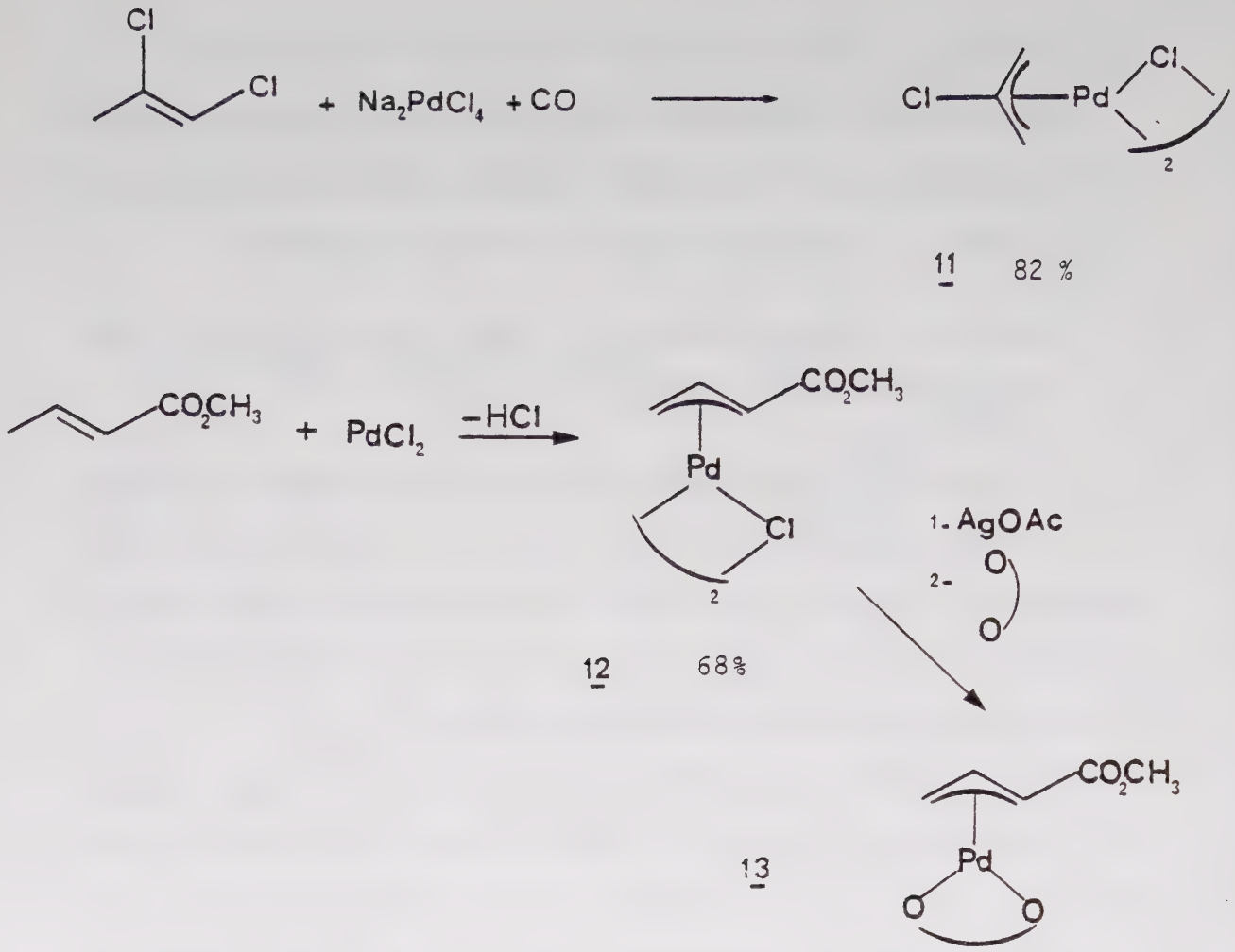
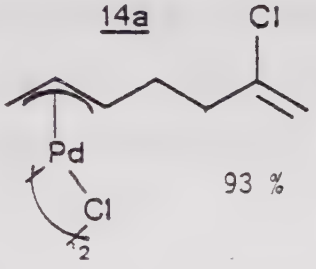
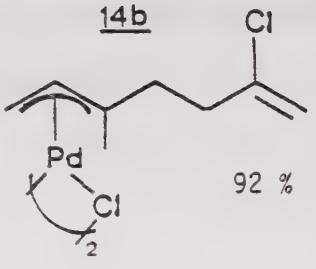
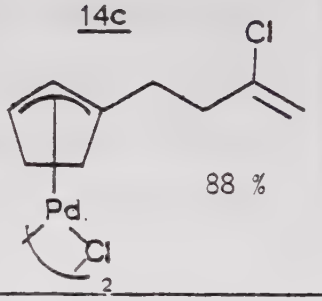
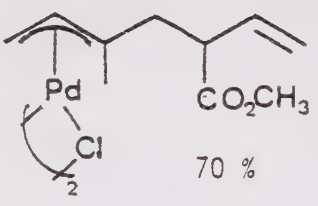
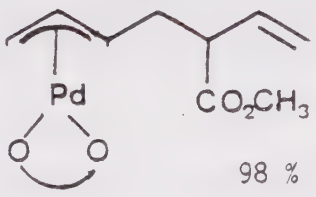
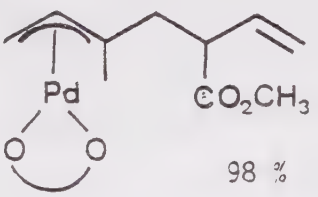
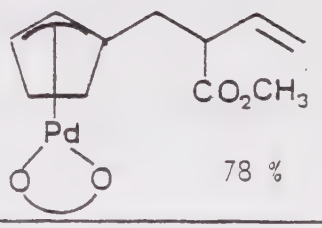
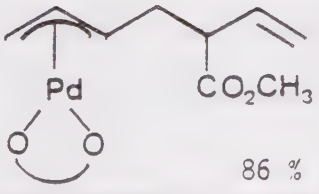
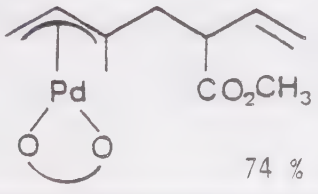



Schéma 4 : Préparation de complexes π-allyliques simples

Pour réaliser la réaction d'insertion, plusieurs diènes furent choisis : le butadiène,car la réaction s'effectue très rapidement (quelques minutes) et parce que le nouveau complexe π-allylique obtenu est disponible sans purification (donc immédiatement) ; l'isoprène, car c'est celui qui traduit naturellement la régiosélectivité de l'insertion et le cyclopentadiène qui ouvre la voie vers les molécules cycliques à chaine latérale. Tous nos résultats sont indiqués dans le tableau I.

Tableau I : Insertion de diènes-1,3 dans des complexes π-allyliques

| Complexe π-allylique de départ | Butadiène | Isoprène | Cyclopentadiène |
|---|---|---|---|
| 11 | 14a  93 % | 14b  92 % | 14c  88 % |
| 12 | | 15  70 % | |
| 13a | 16a  98 % | 16b  98 % | 16c  78 % |
| 13b | 17a  86 % | 17b  74 % | |

Si le dichloro-1,2 propène est substitué par le dibromo-1,2 propène pour préparer le complexe semblable à 11, la réaction d'insertion du butadiène s'effectue avec un rendement de 86 %, signifiant que la nature du ligand halogéné a peu d'importance.

La synthèse des complexes décrits dans le tableau I est facile à réaliser, leur purification s'effectuant par chromatographie sur colonne à moyenne pression (32) afin d'éviter leur décomposition sur la silice. Ces composés ne sont pas stables à l'air et doivent être conservés en atmosphère d'azote. La rapidité de la réaction (tout au plus quelques heures) et les très bons rendements en font une méthode reproductible de fonctionnalisation des diènes-1,3 et d'accès à des complexes π-allyliques fonctionnels. Connaissant bien ces complexes, il nous devenait possible d'étudier leur réactivité.

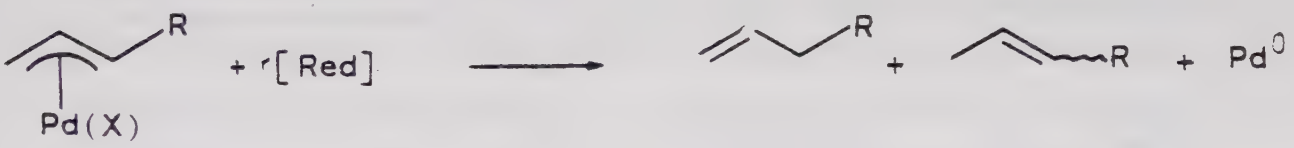
## III - ETUDE DE REACTIVITE

### 1 - Introduction

La transformation des complexes π-allyliques en molécules organiques si possible fonctionnalisées a fait l'objet de nombreuses études. La synthèse organique constitue le meilleur moyen de "rentabiliser" ces composés. Par exemple, les réactions d'insertion que nous venons d'exposer, conduisent à des précurseurs de molécules, difficiles sinon impossibles à obtenir par les méthodes classiques. Et bien que le Pd soit en quantité stoechiométrique, cette méthode peut avoir un intérêt pour l'organicien toujours à la recherche de synthons nouveaux. Mais la réactivité des complexes π-allyliques est également intéressante car ce sont des intermédiaires réactionnels de réactions catalytiques (Chapitre II).

2 - Hydrogénation et induction asymétrique

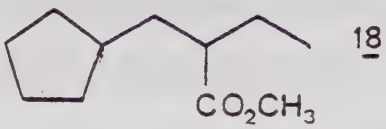
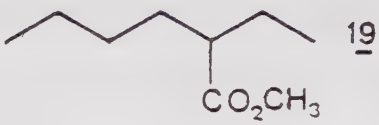
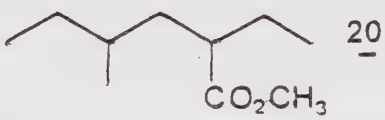
Parmi les méthodes pour transformer les complexes du type de ceux figurant dans le tableau I, la réduction parait un moyen simple d'accéder à des molécules ne possédant pas de nouvelles fonctions et dans lesquelles aucune liaison carbone-carbone n'est formée. Deux catégories de réduction sont envisageables, la réduction partielle et la réduction totale :



La réduction partielle des complexes π-allyliques est réalisée soit avec le cyanure de potassium (33,34,35) ou la diméthylglyoxime (36) soit avec l'hydrogène et un agent inhibiteur d'hydrogénation,la pyridine (37) ou le chlorure stanneux (38). Avec les complexes préparés par insertion d'un diène-1,3 , le cyanure de potassium ou la diméthylglyoxime,aucune oléfine n'est obtenue. Avec l'hydrogène et la pyridine nous obtenons un mélange de produits de réduction totale et partielle.

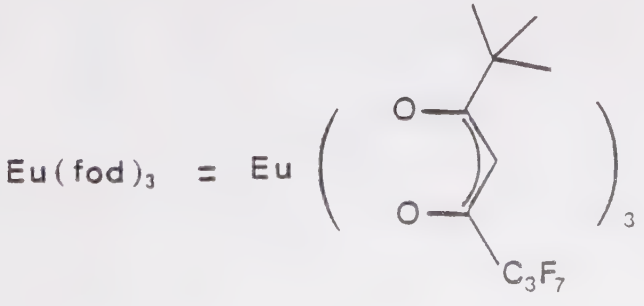
Pour la réduction totale, les agents réducteurs sont les hydrures (39) ou l'hydrogène. Or, seul ce dernier nous a fourni des résultats positifs avec les complexes 16c, 17a, 17b (Tableau II).

Tableau II : Hydrogénation de complexes π-allyliques par l'hydrogène

| Complexes | Produit d'hydrogénation | Rendement (%) |
|---|---|---|
| 16c |  18 | 78 |
| 17a |  19 | 72 |
| 17b |  20 | 60 |

Ces résultats appellent plusieurs remarques. La transformation des complexes π-allyliques en produit saturé est possible et nous possédons là une méthode pour contrôler la régiosélectivité d'insertion des diènes-1,3. Le produit d'hydrogénation de 17b est le méthyl-4 éthyl-2 hexanoate de méthyle 20, ce qui signifie que la liaison carbone-carbone s'est constituée avec la double liaison la plus encombrée du diène lors de l'insertion de l'isoprène, comme le montre le mécanisme du Schéma 2. Dans le cas contraire, c'est le méthyl-5 éthyl-2 hexanoate de méthyle qui aurait été obtenu. Nous pouvons donc confirmer et généraliser les travaux de Hughes (3).

L'ester saturé 19 porte un carbone asymétrique. Cette asymétrie est apparue au cours du transfert électronique à 8 électrons (étape 2 → 3 du Schéma 2), état intermédiaire de l'insertion du butadiène avec 13b. Dans cet exemple précis, le métal possède un ligand β-dicétonique chiral, en l'occurence l'anion dérivant du trifluoroacétyl camphre. Une induction asymétrique due à ce ligand est à priori concevable. Le chimiste dispose de plusieurs méthodes physiques pour mesurer la pureté énantiomérique d'un produit. Parmi les plus couramment utilisées, la mesure du pouvoir rotatoire maximum constitue certainement la plus rapide. Si le produit est un mélange de diastéréoisomères, il est parfois possible de les séparer en chromatographie à phase vapeur et d'accéder à leur pureté énantiomérique. L'emploi d'une colonne capillaire à phase stationnaire chirale est aussi un moyen commode et sensible pour mesurer un excès énantiomérique. Actuellement, de nombreux travaux (40) sont réalisés dans ce sens et des puretés énantiomériques sont mesurées par ce procédé. Ses principaux inconvénients résident dans le temps d'élution du produit (parfois plusieurs heures) et dans la sélectivité de la phase stationnaire chirale, ce qui restreint son champ d'application. La troisième méthode que nous citerons est l'utilisation, en faibles quantités, d'un réactif de déplacement chimique, tel un complexe d'Europium (41), $Eu(fod)_3$ en RMN. Nous l'avons utilisé et l'observation du dédoublement du singulet de l'ester méthylique de 19 permet par intégration des deux signaux, de calculer l'excès énantiomérique, excès qui se révèle pratiquement nul.



Deux raisons peuvent expliquer ce résultat : le ligand choisi conduit à un mauvais contrôle stérique ou le mécanisme rend impossible toute induction asymétrique.

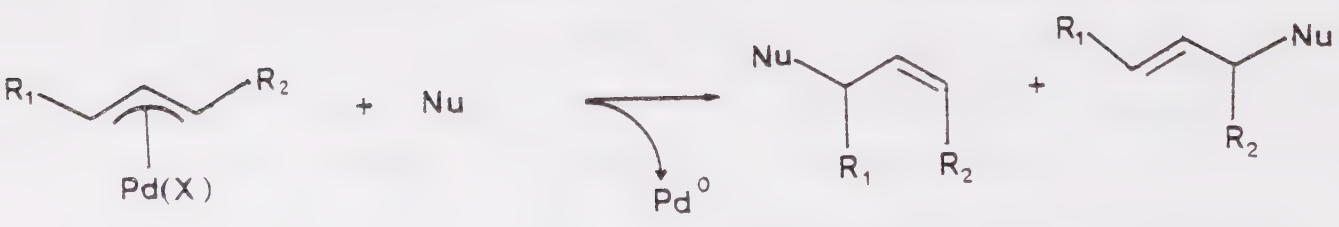
Nous n'avons pas poursuivi l'étude de l'induction asymétrique avec 19 pour ce type de réaction.

3 - Substitution nucléophile

Si de nombreuses méthodes de préparation de complexes π-allyliques sont connues, le choix des réactifs agissant sur eux est assez restreint.

Les réactions connues actuellement autorisent la formation de liaison carbone-carbone ou carbone-hétéroatome et la fonctionnalisation du squelette carboné de ces complexes. L'énumération des substrats pouvant interagir avec les complexes π-allyliques nous est apparue fastidieuse mais leur existence ne peut être ignorée. Les tableaux III (pages 23 et 24) donnent un bref aperçu des réactions principales. Nous remarquons que les malonates, nucléophiles "mous" par excellence, sont privilégiés dans ce type de réaction, conduisant formellement à une substitution nucléophile du palladium.

Différents problèmes apparaissent avec ce type de réaction nucléophile et en particulier celui de la régiosélectivité.




21 Z + E Z + E

Tableau III : Réactions d'alkylation avec des complexes π-allyliques

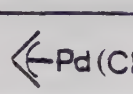
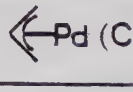
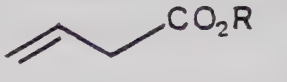
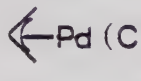
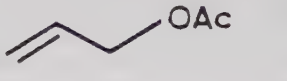
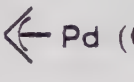
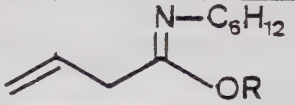
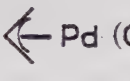
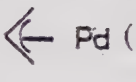
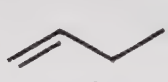
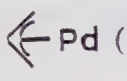
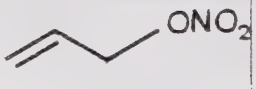
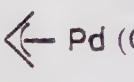
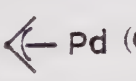
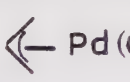
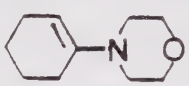
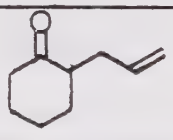
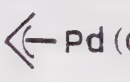
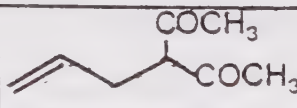
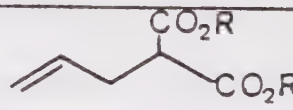
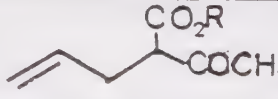
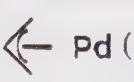
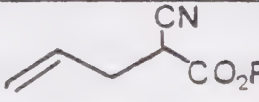
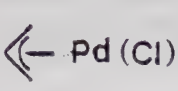
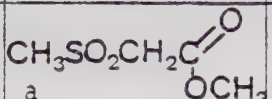
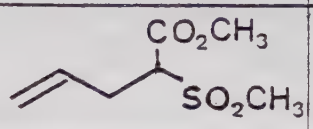
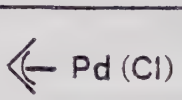
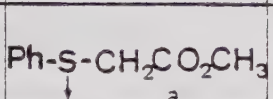
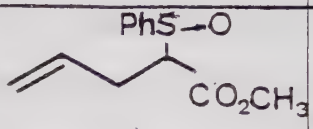
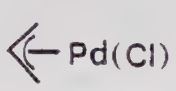
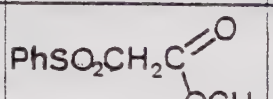
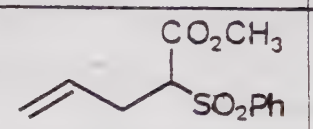
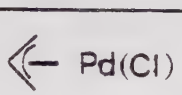
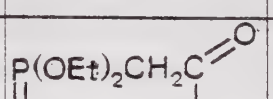
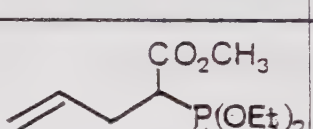
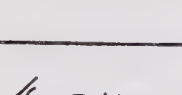
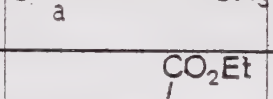
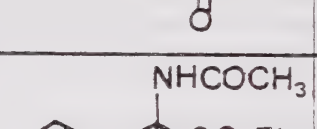
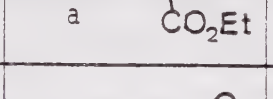
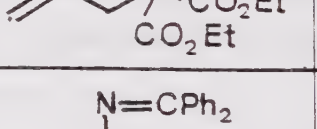
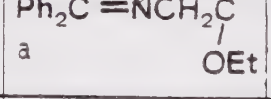
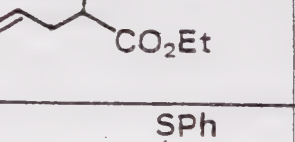
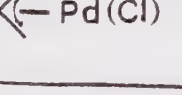
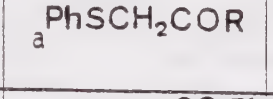
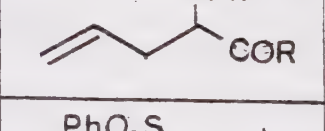
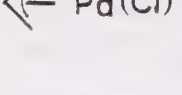
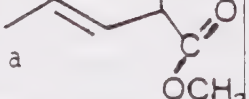
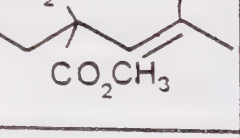
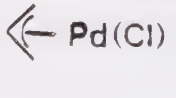
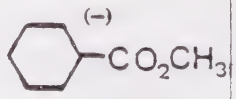
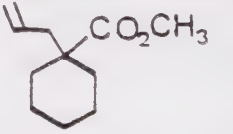
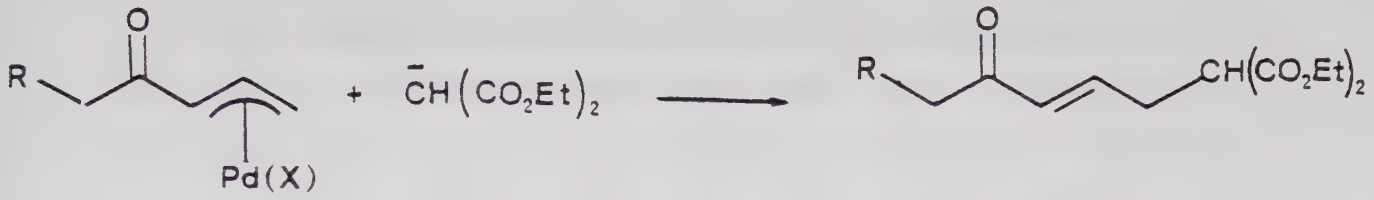
| Complexe π-allylique | Ligand | Réactif | Solvant | Produit | Ref. |
|---|---|---|---|---|---|
|  | Cl | CO | $C_6H_6$ | | 42 |
|  | Cl | CO | ROH-THF |  | 42<br>43 |
|  | OAc | CO | $Et_2O$ |  | 44 |
|  | Cl | $C_6H_{12}-N\equiv C:$ | $ROH-C_6H_6$ |  | 45<br>46 |
|  | Cl | $H^{(-)}$ | $CHCl_3$ | | 39<br>47 |
|  | Cl | $(CH_3)_2Cd$ | $Et_2O$ |  | 48 |
|  | Cl | $NO_2$ | $CH_2Cl_2$ |  | 49 |
|  | Phosphine | $P\Phi_2Li$ | THF | | 50 |
|  | Phosphine | $(CH_3)_2NH$ | THF | | 51 |
|  | Cl |  | EtOH/<br>DMSO |  | 52 |
|  | Cl | $CH_3COCH_2COCH_3$<br>a | DMSO |  | 53 |
| | Cl | $CH_2(CO_2R)_2$<br>a | DMSO<br>THF |  | 54 |
| | Cl | $CH_3COCH_2CO_2R$<br>a | DMSO |  | 53 |
|  | Cl | $NCCH_2CO_2R$<br>a | DMSO<br>THF |  | 54 |

Tableau III (suite) : Réactions d'alkylation avec des complexes π-allyliques

| Complexe π-allylique | Ligand | Réactif | Solvant | Produit | Ref. |
|---|---|---|---|---|---|
|  | HMPT Phosphine |  | DMSO THF |  | 55 |
|  | Phosphine |  | DMSO THF |  | 11 |
|  | HMPT Phosphine |  | DMSO THF |  | 55 |
|  | Cl |  | DMSO |  | 54 |
|  | Phosphine |  | THF |  | 56 |
| | Phosphine |  | THF/ HMPT |  | 56 |
| | HMPT Phosphine |  | DMSO THF |  | 11 |
|  | Phosphine |  | THF |  | 11 |
|  | Phosphine |  | THF |  | 57 |
|  | $Et_3N$/ HMPA |  | THF |  | 57 |

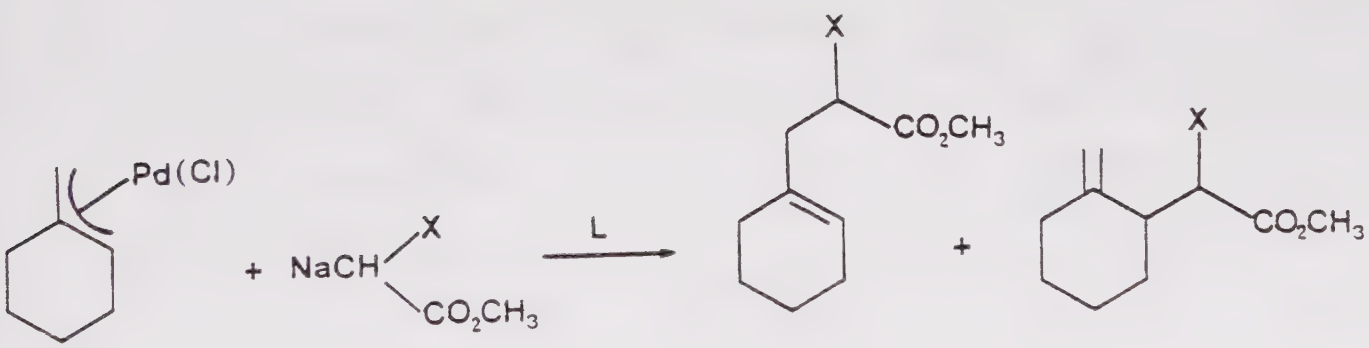
a - La réaction s'effectue avec l'anion sodé ou lithié

Deux sites d'attaque sont possibles et il est bien évident que la nature des groupes $R_1$ et $R_2$ joue un rôle très important de par les effets électroniques et stériques qu'ils engendrent. Par exemple, le malonate d'éthyle attaque le complexe 22 en position terminale uniquement (54).




22

En fait, la régiosélectivité de la réaction dépend de la nature du nucléophile, de la structure du complexes π-allylique et des ligands (55,58,59). Les études entreprises par Trost avec le complexe 23 (59) montrent très bien l'importance de ces paramètres (Schéma 5).

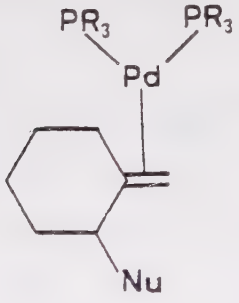



23 24 25

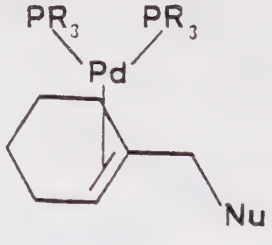
Schéma 5 : Alkylation du complexe π-allylique 23 par des dérivés sodés du malonate de méthyle.

| X | Ligand | Rdt (%) | Rdt 24 (%) | Rdt 25 (%) |
|---|---|---|---|---|
| $CO_2CH_3$ | HMPT | 70 | 79 | 21 |
| $CO_2CH_3$ | TOT | 57 | 26 | 74 |
| $SO_2CH_3$ | HMPT | 58-90 | 100 | 0 |
| $SO_2CH_3$ | TOT | 90 | 15 | 85 |

L'emploi de phosphines comme ligands transforme le complexe π-allylique neutre en complexe cationique ; or, il semble que la sélectivité provienne de la stabilité des produits intermédiaires d'alkylation 26 et 27 parce que le nucléophile préfère approcher par l'extrémité la moins encombrée du complexe π.




26




27

Avec des phosphines très encombrantes, telle la tri-O-tolylphosphine (TOT), l'espèce 26 thermodynamiquement plus stable sera prépondérante, ce qui explique l'inversion des rapports 24/25.

On constate que l'attaque nucléophile avec 21 ($R_1 = R_2$) crée un car-

bone asymétrique. Avec ce complexe considéré comme prochiral, une phosphine optiquement active, utilisée comme ligand, doit provoquer une induction asymétrique. Trost (60) a obtenu 24 % d'excès énantiomérique avec $R_1 = R_2 = CH_3$, le malonate d'éthyle comme nucléophile et la (+) O-anisylcyclohexylméthylphosphine comme ligand chiral.

Cette réaction d'alkylation se distingue par sa régio- et sa stéréosélectivité, particularités très intéressantes pour la chimie organique. Nous avons voulu l'étendre à des complexes π-allyliques provenant de l'insertion d'un diène-1,3. Ultérieurement, nous souhaitions développer son champ d'application, par exemple, en cherchant des nucléophiles nouveaux. Le malonate de méthyle fut choisi comme nucléophile "étalon", les phosphines étant la triphénylphosphine ou le diphénylphosphino-1,2 éthane.

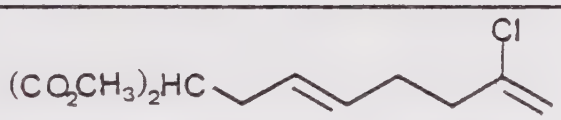
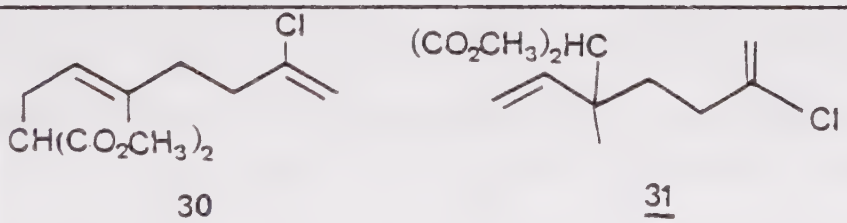
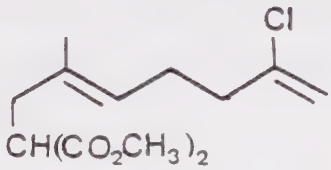
| Substrat | Produit | Rdt (%) |
|---|---|---|
| 12 | 28 (Z + E) | 85 |
| 14a |  29 (Z + E) | 21 |
| 14b |  30  31  32 | 40 |

Tableau IV : Alkylation de complexes π-allyliques par l'anion sodé du malonate de méthyle

Si la substitution s'effectue correctement avec le complexe 14a (Tableau IV) c'est à dire uniquement sur le carbone le moins substitué, trois produits sont obtenus avec 14b. La spectrographie de masse et l'Infra-rouge montrent la présence du groupement $CH(CO_2CH_3)_2$. Mais il est impossible d'identifier le squelette carboné avec exactitude et donc de préciser la régiosélectivité de l'attaque. Pour expliquer ceci, plusieurs hypothèses sont envisageables ; on peut imaginer que malgré les études de RMN dynamique de Hughes et Powell (3) l'insertion du diène-1,3 avec le complexe π-allylique ne soit pas totalement régiosélective et l'alkylation conduirait à 32. Une autre éventualité, comme nous le verrons au chapitre II, est la substitution sur le carbone le plus substitué 31. De plus, 30 et 32 possèdent des isomères Z et E augmentant ainsi le nombre d'isomères possibles.

## IV - CONCLUSION

Le couplage diénique avec un complexe π-allylique s'avère facile à réaliser. L'originalité de tels complexes réside dans l'insertion régiosélective de diènes, permettant d'envisager des couplages d'unités isopréniques pour préparer des terpènes, voire des phéromones. Malheureusement, nous avons trouvé que l'alkylation du complexe 14 n'est pas régiosélective (résultats identiques avec 16). D'autre part, les agents alkylants sont actuellement limités, les dérivés des β-dicétones ou de malonate demeurant les plus répandus.

Si le développement de ces réactions stoechiométriques à des fins de synthèse demeure très délicat, son étude nous a permis de mieux connaî-

tre les complexes π-allyliques du palladium et leur réactivité. Le fait que certains soient des intermédiaires réactionnels dans des cycles catalytiques nous a incité à étudier dans le prochain chapitre un système catalytique d'un grand intérêt potentiel en synthèse organique.

# CHAPITRE II

## ETUDE DU SYSTEME CATALYTIQUE $Pd(dba)_2$ + PHOSPHINES : ALKYLATION D'ACETATES ALLYLIQUES

## I - INTRODUCTION

Le développement des réactions d'alkylation de complexes π-allyliques est nécessaire, ne serait-ce que pour la mise au point de nouveaux agents alkylants ou pour les informations apportées sur le mécanisme réactionnel et sur les régio et stéréosélectivités. Or, la synthèse d'un produit demeure difficile sinon impossible par cette méthode. En effet, ces réactions sont stoechiométriques vis à vis du palladium limitant ainsi la quantité de produit disponible ; le palladium est un métal précieux (environ 25000 F/Kg) et sa récupération n'est pas toujours facile. L'étude de réactions catalytiques devient naturelle et constitue le juste prolongement de la réactivité des complexes π-allyliques du palladium.

Depuis quelques années, l'alkylation de substrats allyliques très variés et comportant un groupe partant en position β de la double liaison, avec des catalyseurs de palladium au degré d'oxydation zéro, est très étudiée et sujette à de nombreuses publications dans la littérature (2). Nous présenterons dans le paragraphe II, et d'une façon très générale, cette réaction d'alkylation devenue importante dans la chimie du palladium ; nous montrerons ses caractéristiques qui dépendent de plusieurs paramètres (catalyseurs, groupes partants, agents alkylants, conditions opératoires...).

Pour mieux préciser notre domaine de travail, nous avons choisi un

seul type de substrats, en l'occurrence les acétates allyliques. Ceux-ci sont connus pour leur bonne réactivité, leur préparation est simple (par exemple réduction de cétones α,β éthyléniques et acétylation ou hydrogénation partielle d'alcools acétyléniques et acétylation, etc...). Quant au système catalytique précurseur, notre choix s'est porté sur le bis(dibenzylidèneacétone)palladium (symbolisé par $Pd(dba)_2$) (61). On ajoute ensuite dans le milieu réactionnel une phosphine L, ligand capable de déplacer la dibenzylidèneacétone et de conduire au catalyseur "$PdL_2$". Ce type de système catalytique fut peu utilisé jusqu'à maintenant (62). Il présente des avantages, en particulier celui de pouvoir travailler à température ambiante et d'être employé avec un rapport substrat - palladium 100/1 et palladium - phosphine 1/2.

Nos recherches furent axées principalement vers deux objectifs : élargir la gamme, actuellement limitée, des agents alkylants et étudier le mécanisme ainsi que les régio et stéréosélectivités de la réaction.

Dans ce chapitre, la régiosélectivité sera envisagée vis à vis de plusieurs sites possibles de réaction dans une même molécule.

## II - SYNTHESE

### 1 - Généralités

La fonction allylique ( 2 ) intervient de plus en plus souvent et de façon prépondérante dans les réactions catalysées par des complexes de palladium. La très grande diversité de son utilisation implique la distinction de ses principaux paramètres que l'on peut regrouper en quatre catégories : le squelette carboné allylique, le groupe partant X, le

catalyseur Pd et le réactif A.

Z + E

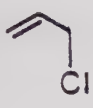
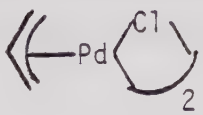
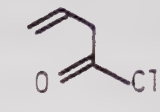
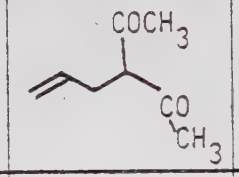
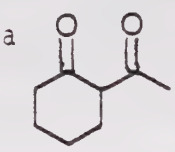
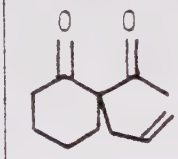
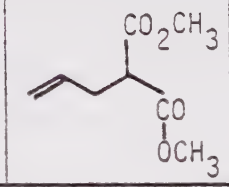
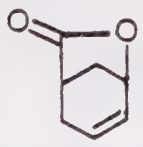
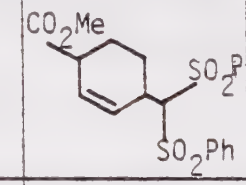
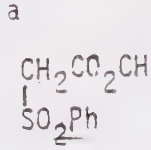
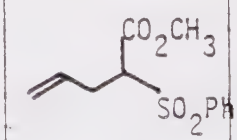
Les différents facteurs physico-chimiques tels la température, le solvant, la concentration des réactifs, du catalyseur et des ligands... seront détaillés pour les réactions que nous avons étudiées plus particulièrement. C'est l'ensemble de ces facteurs qui vont agir sur les régio- et les stéréosélectivités ainsi que sur l'induction asymétrique dans le cas de la catalyse asymétrique.

Les squelettes carbonés allyliques, qui peuvent être acycliques ou cycliques, sont innombrables. La différence de degré de substitution de la double liaison déterminera la régiosélectivité de l'attaque nucléophile.

La nature du groupe partant X est très importante car c'est elle qui décidera de la réactivité de la fonction allylique. Suivant les effets stéréoélectroniques et stériques du groupe X, le substrat se prêtera plus ou moins facilement à la complexation avec le métal du catalyseur et à la substitution nucléophile. Il faut aussi remarquer que les fonctions organiques engendrées par ces groupes partants favorisent certaines réactions secondaires indésirables ; c'est le cas pour les acétates allyliques catalysées par des complexes de palladium. L'intérêt des différents groupes partants est exemplifié par une réaction dans la littérature (Tableau V).

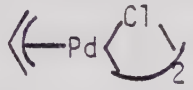
Les réactions de substitution que nous étudions supposent une addition oxydante avec un complexe de palladium au degré d'oxydation 0. Actuellement de nombreux systèmes catalytiques sont décrits mais ils pos-

Tableau V : Les groupes partants dans la réaction d'alkylation des fonctions allyliques catalysée par des complexes du palladium

| Substrat | Groupe partant | Catalyseur | Réactif | Produit | Ref. |
|---|---|---|---|---|---|
|  | Halogène |  | CO |  | 63 |
| | $NR_2$ | $Pd(acac)_2+P\emptyset_3$ | $CH_3COCH_2COCH_3$ a |  | 64 |
| | OH | $Pd(acac)_2+P\emptyset_3$ | $NH(Et)_2$ | | 64 |
| | OR | $Pd(dba)_2$+DIOP | a  |  | 62 |
| | OCOR | $Pd(P\emptyset_3)_4+P\emptyset_3$ | a $CH_2(CO_2CH_3)_2$ |  | 65 |
|  | OCOR' | $Pd(P\emptyset_3)_4+P\emptyset_3$ | a $CH_2(SO_2Ph)_2$ |  | 66 |
| | $SO_2Ph$ | $Pd(P\emptyset_3)_4+P\emptyset_3$ | a  |  | 66 67 |

a - La réaction s'effectue avec l'anion sodé

Tableau VI : Les catalyseurs en phase homogène dans la réaction de formation de liaison carbone-carbone avec des fonctions allyliques

| Catalyseur | Ligand | Type de substrat allylique | Ref. |
|---|---|---|---|
| $PdCl_2$ | - | halogénures, alcools, acétates, éthers | 43 |
|  | - | halogénures, acétates | 63<br>68 |
| $Pd(OAc)_2$ | Phosphines | halogénures, acétates éthers | 69<br>70 |
| $Pd(acac)_2$ | Phosphines | alcools, acétates, amines | 64<br>70 |
| $Pd(tFacCam)_2$ | Phosphines | éthers,alcools, acétates | 62 |
| $Pd(dba)_2$ | Phosphines | éthers, acétates | 62 |
| $Pd(P\emptyset_3)_4$ | Phosphines | acétates, sulfones | 65<br>67 |
| $Pd[(CH_3O)_3P]_4$ | Phosphines | sulfones | 67 |
| $Pd(dppe)_2$ | Phosphines | sulfones | 67 |
| $PdCl_2(diop)$ | Phosphines | éthers, acétates | 62 |
| $Pd(P\emptyset_3)_2C_2H_2$ | Phosphines | acétates | 66 |

sèdent chacun leurs caractéristiques. Il s'agit en général de sels de palladium au degré d'oxydation II en présence de monophosphines L ou de diphosphines L'. Ils génèrent in situ l'espèce catalytique active "$PdL_2$" ou "PdL' ". Mais certains catalyseurs peuvent être préparés par synthèse directement sous la forme "$PdL_4$" ou "$PdL'_2$". Ils présentent l'inconvénient d'être instables à l'air et doivent être conservés sous atmosphère d'azote.(Tableau VI).

D'autres systèmes nécessitent des excès de phosphines et des conditions opératoires qui ne sont pas forcément identiques (température, nature des solvants,...). Naturellement, de cause à effet, les réactivités sont différentes vis à vis des substrats et des réactifs.

## 2 - Recherche de nouveaux nucléophiles

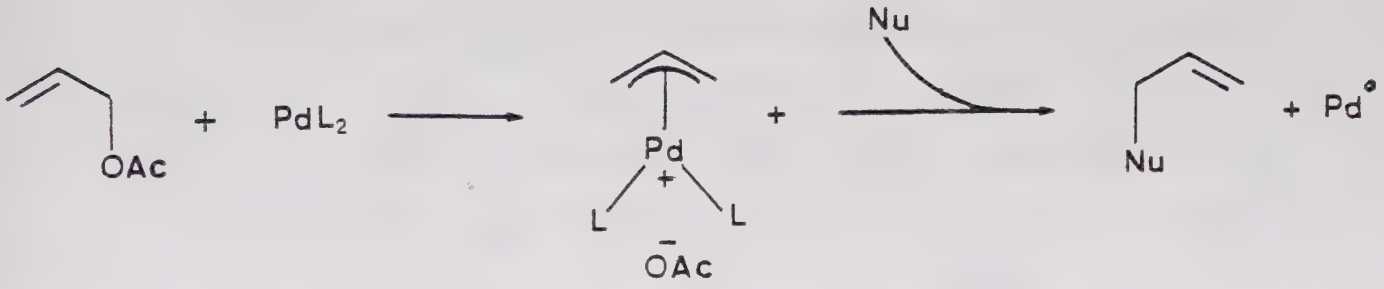
### 1. Introduction

Le dernier paramètre chimique qu'il nous reste à décrire est constitué par le réactif, en général, un nucléophile. Les nucléophiles qui furent utilisés varient souvent selon la nature du groupe partant et du catalyseur. Pour la réaction de substitution des acétates allyliques, ils sont en nombre limité. Souvent, ce sont des dérivés de malonate ayant un pKa, proche de 14 et plutôt "mous".Ils ne permettent pas actuellement l'introduction de fonctions organiques variées et limitent ainsi le champ d'application en synthèse (spécialement la formation de liaison C-C).

Pour ces raisons, il nous a paru intéressant d'entreprendre une étude systématique visant à découvrir des nucléophiles aptes à créer des nouveaux synthons grâce à ce type de réactions. Notre travail a porté sur des acétates allyliques variés en présence de bis(dibenzylidèneacétone)palladium et de diphosphine achirale, essentiellement la dppe.

2 . Rappels

L'alkylation des complexes π-allyliques, par un certain nombre de réactifs laissait entrevoir une possibilité d'extension dans des processus catalytiques. En effet, l'intermédiaire supposé (66) dans une alkylation catalytique est constitué par un complexe π-allylique cationique formé in situ et agissant ensuite avec le nucléophile.




On pouvait donc logiquement penser que les nucléophiles qui agissaient avec les complexes π-allyliques agiraient avec les acétates allyliques dans une réaction catalytique (vis à vis du palladium). En fait, cette hypothèse n'est pas bien vérifiée. La réaction catalytique semble parfois délicate à mener, sans doute à la suite de réactions secondaires qui ont lieu avec les substrats, telle la pyrolyse des acétates allyliques (72).

Dans les tableaux VII sont rassemblés tous les nucléophiles connus réagissant avec les acétates allyliques en présence d'un complexe de palladium au degré d'oxydation zéro. (tableaux VII p. 37).
Ces tableaux nous indiquent que ces nucléophiles sont en nombre plus restreint par rapport à ceux agissant avec les complexes π-allyliques. De plus, la réaction a souvent lieu à reflux du solvant et avec un excès important de phosphine par rapport au palladium. Nous avons donc recherché de nouveaux nucléophiles en utilisant le système catalytique "$Pd(dba)_2$ + diphosphine". Ce système qui fut relativement peu utilisé autorise des conditions opératoires douces, à savoir 1 % de catalyseur

Tableau VII : Exemples de substitution des acétates allyliques catalysée par des complexes de $Pd^0$.

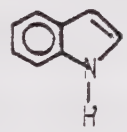
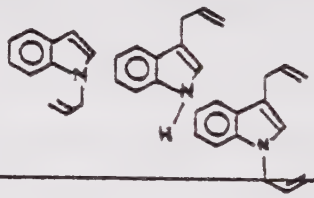
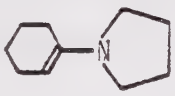
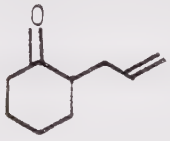
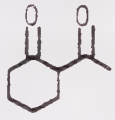
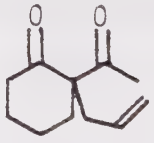
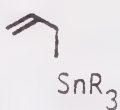
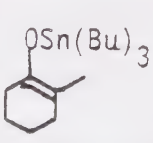
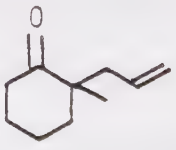
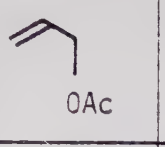
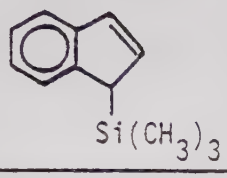
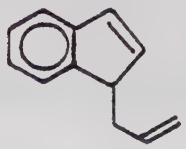
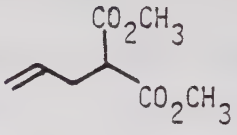
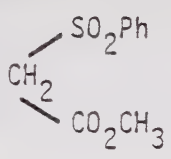
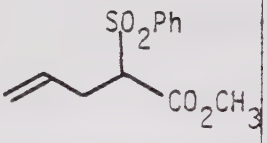
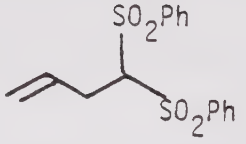
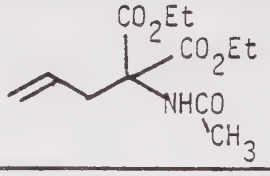
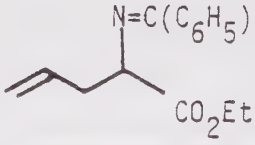
| Substrat | Réactif | Catalyseur | Produit | Ref. |
|---|---|---|---|---|
| | $H^-$ | $Pd(OAc)_2+P\emptyset_3$ | | 73<br>74 |
| " | $ArSO_2Na$ | $Pd(P\emptyset_3)_4$ | | 75 |
| " | $(C_2H_5)_2NH$ | $Pd(P\emptyset_3)_4$ | | 76 |
| " |  | $Pd(acac)_2+P\emptyset_3$ |  | 71 |
| " |  | $Pd(OAc)_2+P\emptyset_3$ |  | 77 |
| " |  | $Pd(dba)_2$+DIOP |  | 62 |
| " |  | $Pd(P\emptyset_3)_4$ | | 78 |
| " |  | $Pd(P\emptyset_3)_4$ |  | 79 |

Tableau VII (suite) : Exemples de substitution des acétates allyliques catalysée par des complexes de $Pd^0$

| Substrat | Réactif | Catalyseur | Produit | Ref. |
|---|---|---|---|---|
|  |  | $Pd(P\emptyset_3)_4$ |  | 78 |
| " | a $CH_2(CO_2CH_3)_2$ | $Pd(P\emptyset_3)_4$ |  | 65 |
| " | a  | $Pd(P\emptyset_3)_4$ |  | 66 |
| " | a $CH_2(SO_2Ph)_2$ | $Pd(P\emptyset_3)_4$ |  | 66 |
| " | $CH_3CON(H)-CH(CO_2Et)_2$ | $Pd(OAc)_2+P\emptyset_3$ +PhONa |  | 56 |
| " | $CH_2(CO_2Et)-N=C(C_6H_5)_2$ | $Pd(OAc)_2+P\emptyset_3$ +PhONa |  | 56 |

a - La réaction s'effectue avec l'anion sodé

et un équivalent de diphosphine par rapport au catalyseur .

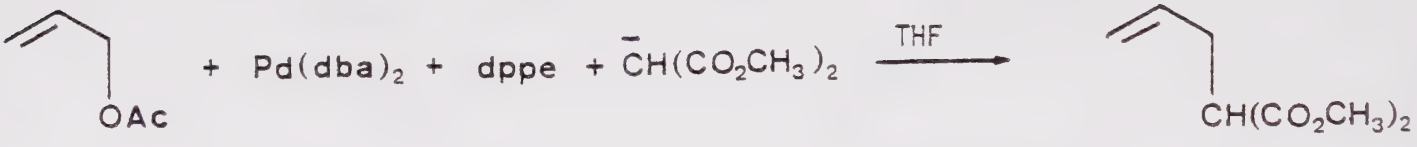
Toutes les réactions sont effectuées pendant 48 heures à température ambiante.

Nous remarquerons également que le bis(dibenzylidèneacétone)palladium est parfaitement stable à l'air donc facilement conservable.

3 . Malonate de méthyle

Le malonate de méthyle sodé constitue le premier anion décrit (65) comme réagissant dans la réaction d'alkylation des acétates allyliques catalysée par un complexe de palladium. Il est simple d'emploi, le proton acide étant facilement arraché par une base faible, en l'occurrence l'hydrure de sodium.

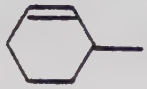
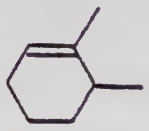
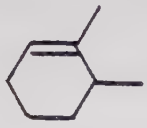
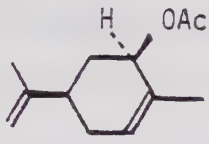
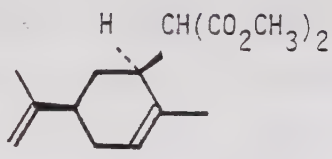
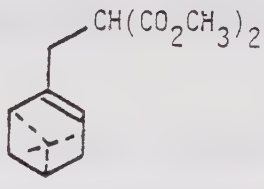
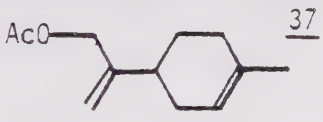
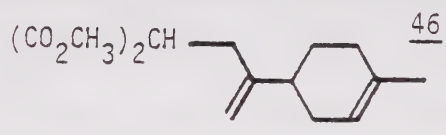
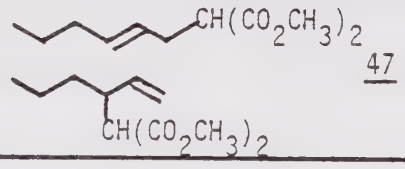
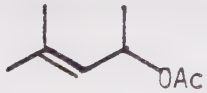
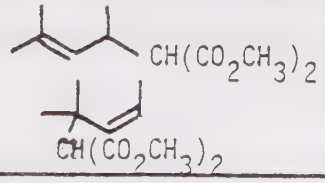
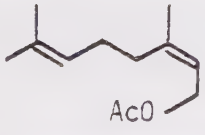
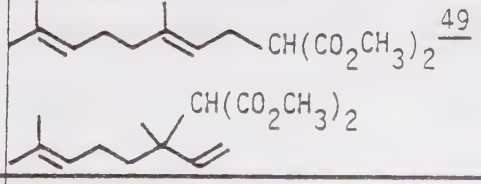
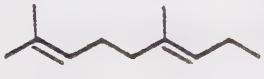
Nous avons testé notre système catalytique et nos différents substrats avec ce nucléophile à charge délocalisée.




Avant de détailler ces résultats (voir Tableau VIII p. 40 ), il est utile d'apporter quelques précisions sur les chiffres indiqués, ces indications étant valables pour tout le travail effectué dans ce chapitre. Nous donnons des rendements en produit isolé, généralement par distillation au four à boule, avec dans ce cas, le point d'ébullition correspondant. Les rapports des isomères sont déterminés par CPV.

Nous remarquons que la réaction s'effectue plus facilement avec les acétates à structure cyclique. D'autre part, l'attaque nucléophile avec

Tableau VIII : Alkylation catalytique des acétates allyliques avec l'anion sodé du malonate de méthyle.

| Substrat | Produit | Rdt (%) | Eb (°C/mmHg) |
|---|---|---|---|
| 33 |  42 | 75 | 100-105/1 |
|  34 |  43 | 71 | 100-105/1 |
|  35 |  44 | 83 | 125-130/0.5 |
| 36 |  45 | 65 | 120-130/0,5 |
|  37 |  46 | 79 | 120/0,4 |
| 38 |  47 | 91<br>55<br>9 | 90-95/0,3 |
|  39 |  48 | 71<br>31<br>29 | 60/0,01 |
|  40 |  49 | 76<br>62<br>24 | 125-130/0,1 |
|  41 | " | 95<br>47<br>5 | 125-130/0,1 |

l'acétate de myrtényle 36 est régiosélectivè,c'est le carbone exocyclique porteur du groupe acétoxy qui est attaqué (attaque $\alpha$). Ce résultat sera observé pour tous les autres nucléophiles que nous décrirons ultérieurement. Les acétates à structure linéaire (néryle, géranyle) conduisent à des attaques $\alpha$ et $\gamma$ et donc à un mélange de produits. Le pourcentage des isomères est déterminé par CPV et en les comparant avec les résultats obtenus selon Trost (80) que nous avons exactement reproduits au laboratoire. On notera que la régiosélectivité est différente. En effet, avec l'acétate de néryle 40, le rapport $\frac{\alpha}{\gamma}$ est de 76/24, Trost obtenant un rapport inversé de 37/63. Avec l'acétate de géranyle 41 nous obtenons un rapport de 95/5, Trost obtenant un rapport de 90/10. Enfin, la substitution de l'acétate de cyclohexényle 33 catalysée par le système de Trost, à savoir $Pd(P\emptyset_3)_4 + P\emptyset_3$, aboutit à un rendement inférieur à 5 % en produit substitué.

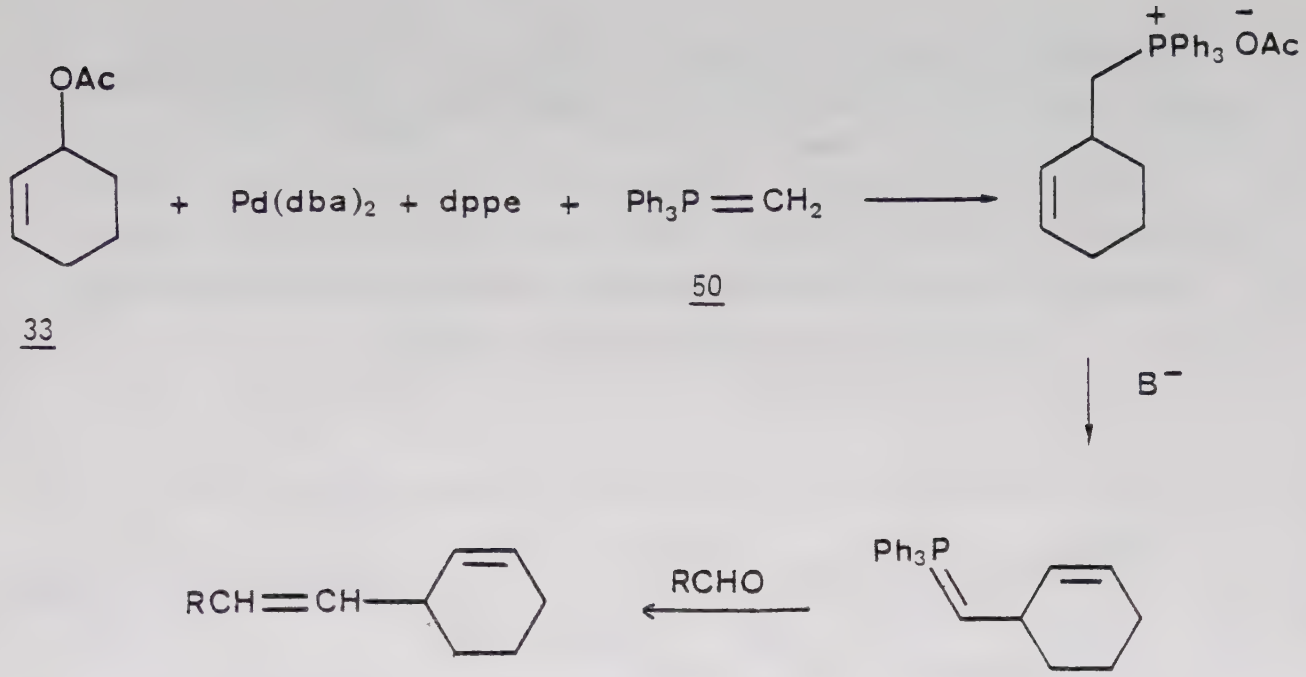
Pour conclure, nous retiendrons que la substitution sur le carbone le moins substitué semble,dans tous les cas, être prédominante avec notre système catalytique.

4 . Diéthylphosphonoacétate d'éthyle

Les ylures de phosphore peuvent être considérés comme des carbanions plus ou moins stabilisés suivant les substituants portés par le carbone ou le phosphore. Nous avons pensé les utiliser comme réactifs nucléophiles dans la réaction d'alkylation allylique.

On devrait aboutir à des sels de phosphonium intéressants aptes à être transformés en ylures pour faire une réaction de Wittig (Schéma 6).

Malheureusement, avec l'ylure 50, aucun produit de substitution ne fut isolé ni même décelé. La dureté de cet anion semble être incompatible avec notre réaction. Par contre, il existe des ylures stabilisés,



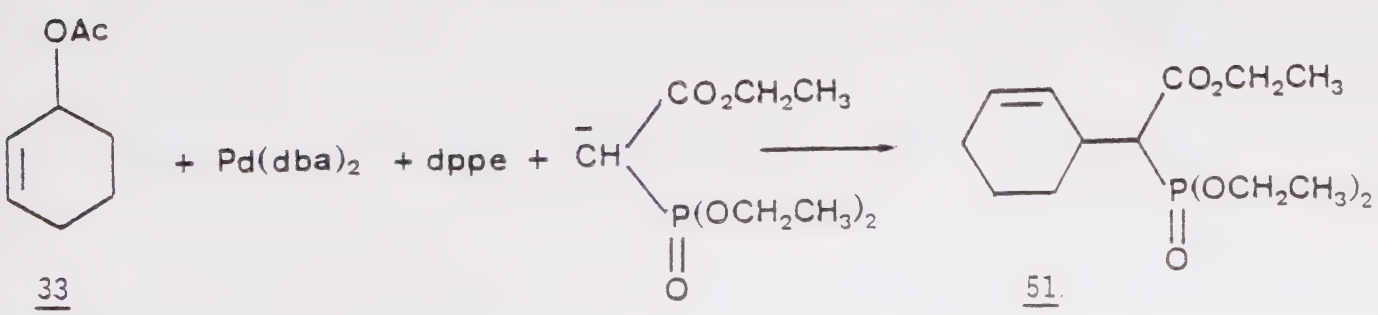

33 50

Schéma 6 : Utilisation d'un ylure dans la réaction d'alkylation des acétates allyliques

tels que ceux utilisés pour la réaction d'Horner-Emmons dont le pKa se rapproche de celui des malonates. Le diéthylphosphonoacétate d'éthyle constitue un excellent représentant de cette catégorie.

Seul, Jackson (54) l'a employé avec succés pour des réactions stoechiométriques avec des complexes $\pi$-allyliques.

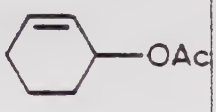
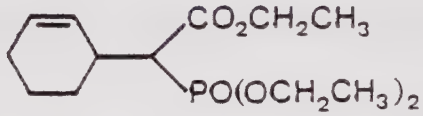
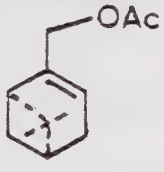
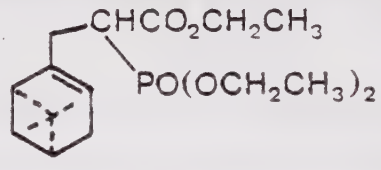
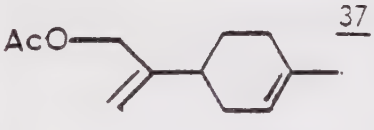
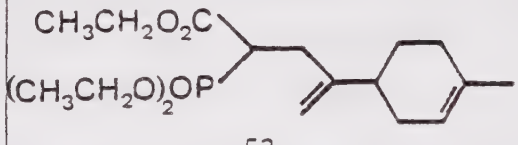
Nous avons pu réaliser la substitution nucléophile catalytique avec certains acétates allyliques essentiellement ceux à structure cyclique




33 51

L'anion est préparé de la même façon que pour celui du malonate de méthyle c'est à dire avec l'hydrure de sodium comme agent basique.

Tableau IX : Alkylation catalytique des acétates allyliques avec l'anion sodé du diéthylphosphonoacétate d'éthyle

| Substrat | Produit | Rdt (%) | Eb (°C/mmHg) |
|---|---|---|---|
| 33  | 51  | 79 | 165/1,5 |
| 36  | 52  | 52 | 160/0,9 |
|  37 |  53 | 93 | 160/1,0 |

La synthèse de phosphonates substitués est intéressante car la réaction d'Horner-Emmons demeure possible. Nous l'avons montré sur un exemple (Schéma 7 p. 44).

La condensation du benzaldéhyde et de l'anion sodé de l'hydrure 51 conduit à un mélange d'oléfines 54 avec un rendement de 46 % par rapport à 51 et 36 % par rapport à 33. Le rapport Z/E des stéréoisomères est déterminé par CPV et RMN $^1H$. La synthèse de l'oléfine 54 fut aussi réalisée sans isoler l'ylure 51 obtenu avec l'acétate 33. Dans ces conditions, le rendement n'est plus que de 17 % par rapport à 33.

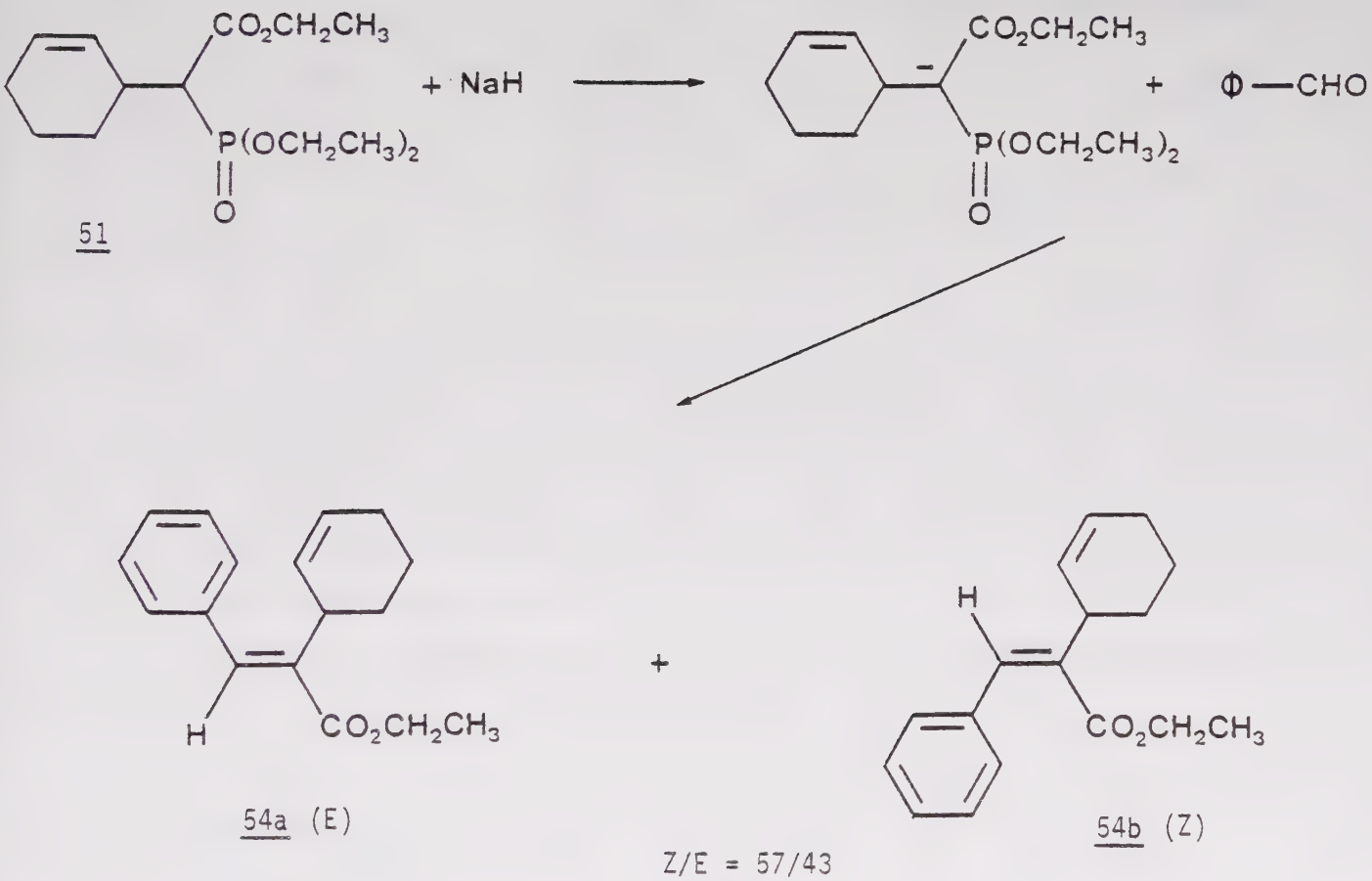
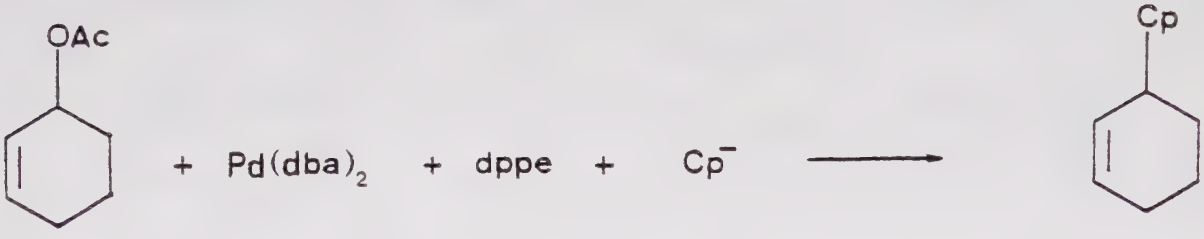



Schéma 7 : Réaction d'Horner-Emmons à partir d'un ylure substitué 51

5 . Diènes

a - Cyclopentadiène

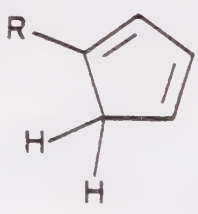
L'anion sodé du cyclopentadiène ($Cp^{(-)}$) possède un pKa de 15, différent seulement de deux unités par rapport à celui du malonate de méthyle (pKa-13). Il est donc stabilisé électroniquement et appartient à la classe de réactifs possibles pour la réaction catalytique étudiée. En utilisant des acétates allyliques cycliques pour lesquels la substitution est totalement régiosélective, nous avons obtenu des cyclopentadiènes monosubstitués (Tableau X).




33 55

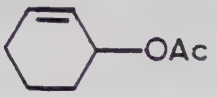
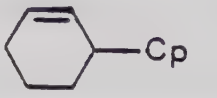
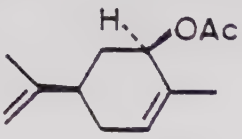
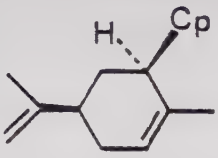
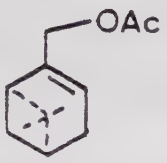
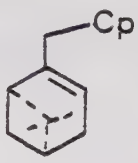
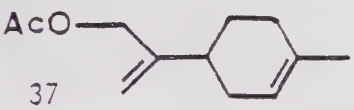
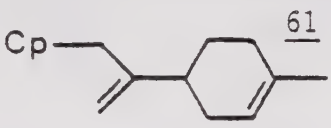
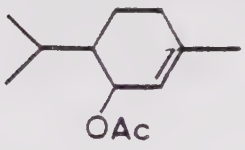
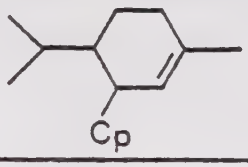
Il ne fut pas possible de déterminer avec certitude la position des doubles liaisons du cyclopentadiène. Plusieurs isomères sont possibles ; toutefois, la RMN $^1H$ nous indique que seuls les isomères 56 et 57 sont plausibles. Les deux protons allyliques situés entre les doubles liaisons furent toujours identifiés pour les produits isolés.

56




57

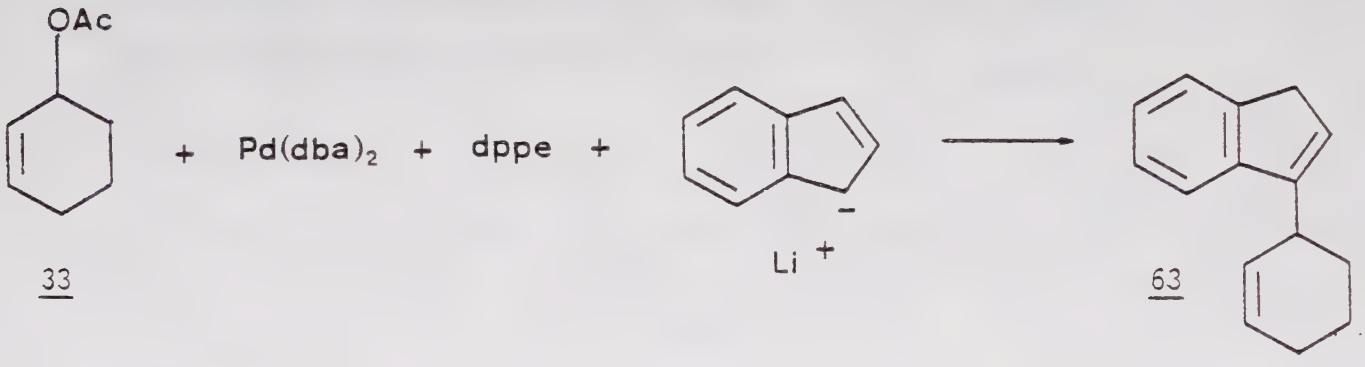
Tableau X : Alkylation catalytique d'acétates allyliques avec l'anion sodé du cyclopentadiène.

| Substrat | Produit | Rdt (%) | Eb (°C/mmHg) |
|---|---|---|---|
| 33  |  55 | 40 | 70/0,5 |
| 35  |  59 | 69 | 100/0,1 |
| 36  |  60 | 40 | 80/0,1 |
|  37 |  61 | 54 | 110/0,5 |
| 58  |  62 | 56 | 140/1,5 |

Le mélange cis-trans d'acétate de pipéritényle 58 conduit à un mélange cis-trans de cyclopentadiènes 62 que nous n'avons pas pu séparer. Par contre, l'acétate de myrtényle 36 et l'acétate de limonényle 37 sont transformés respectivement en 60 ($[\alpha]_D^{22}$ = - 35,5°(c = 6,7 ; hexane)) et 61 ($[\alpha]_D^{22}$ = + 69,8°(c = 5,3 ; hexane)) augmentant ainsi le nombre des très rares cyclopentadiènes monosubstitués chiraux optiquement purs (81). Ceci est rendu possible par le fait que la réaction n'affecte aucunement les centres de chiralité des substrats et qu'aucun centre d'asymétrie n'est créé. Nous détaillerons dans la conclusion l'intérêt de telles molécules pour la chimie de coordination.

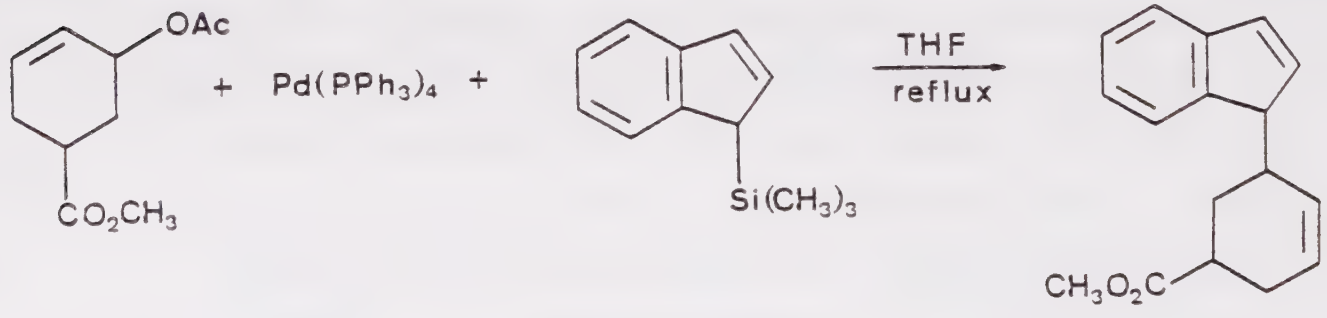
b - Indène

Puisque l'anion cyclopentadiényle réagit avec les acétates allyliques, il est naturel de concevoir des réactions similaires avec l'anion indényle. On peut craindre, toutefois, un encombrement stérique beaucoup plus important que celui créé par le cyclopentadiène. Cependant, les résultats obtenus furent positifs (tableau XI p. 48 ). L'anion (pKa = 21) qui est dur, est généré avec le n-BuLi à 0°C dans le THF anhydre.



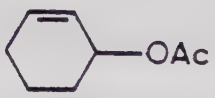
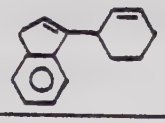
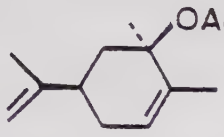
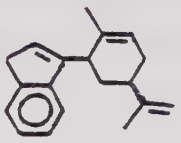
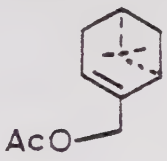
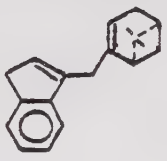
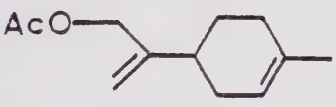
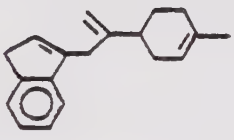
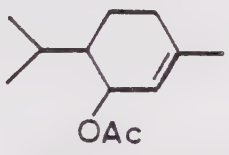
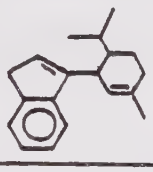

33 63

Signalons que la substitution des acétates allyliques par un groupe indényle fut déjà réalisée par Trost (78) qui obtient également des indènes monosubstitués mais avec des rendements non précisés.




Le chemin emprunté (78) se révèle plus compliqué puisqu'il est nécessaire de préparer le triméthylsilyl-3 indène. D'autre part, le système catalytique impose le reflux du solvant.

Tableau XI . Alkylation catalytique d'acétates allyliques avec l'anion lithié de l'indène

| Substrat | Produit | Rdt (%) | Eb (°C/mmHg) |
|---|---|---|---|
| 33  |  63 | 56 | 130/1,1 |
| 35  |  64 | 20 | 140/0,4 |
| 36  |  65 | 52 | 160/1,0 |
|  37 |  66 | 51 | 160/1,0 |
| 58  |  67 | 17 | 140/0,5 |

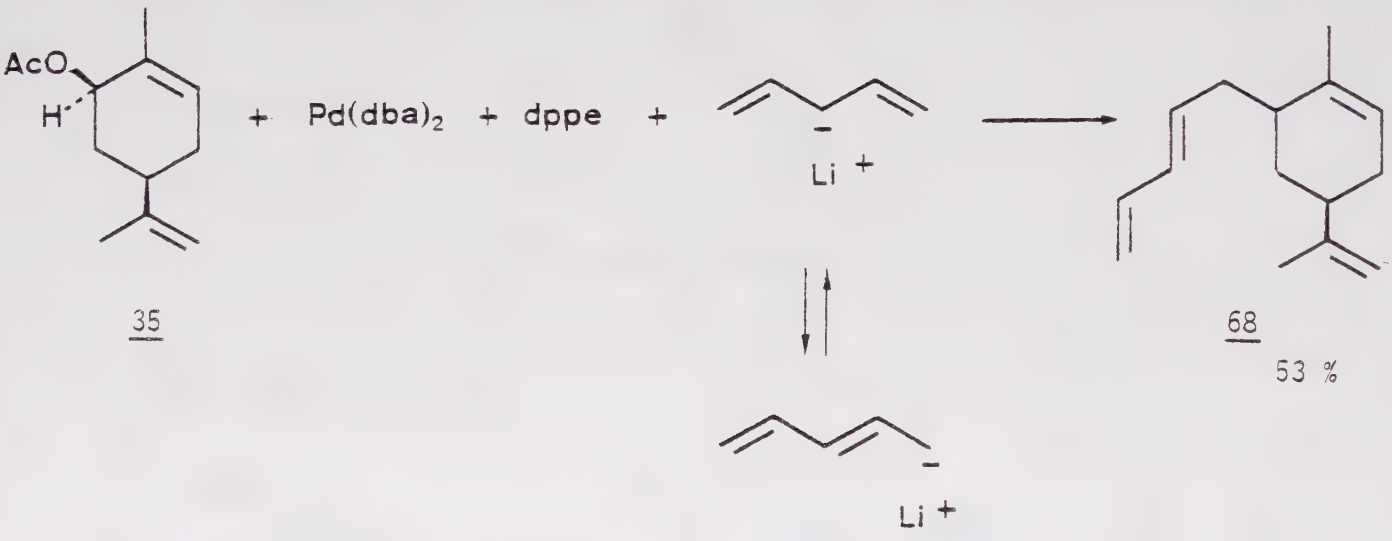
Une particularité intéressante est révélée par la position de la double liaison de l'indène substitué qui est différente dans les deux types de réaction. Nous ne pouvons expliquer ce phénomène. C'est la RMN $^1H$ qui nous a permis d'identifier la position de la double liaison pour les indènes que nous avons isolés.

Deux indènes monosubstitués chiraux optiquement purs sont ainsi préparés. Il s'agit de 65 ($[\alpha]_D^{22} = -18,7°$ (c = 1,6 ; hexane))

et 66 ( $(\alpha)_D^{22}$ = + 56,5°(c = 3,9 ; hexane)) qui constituent des ligands potentiels pour la catalyse asymétrique.

c - Pentadiène-1,4

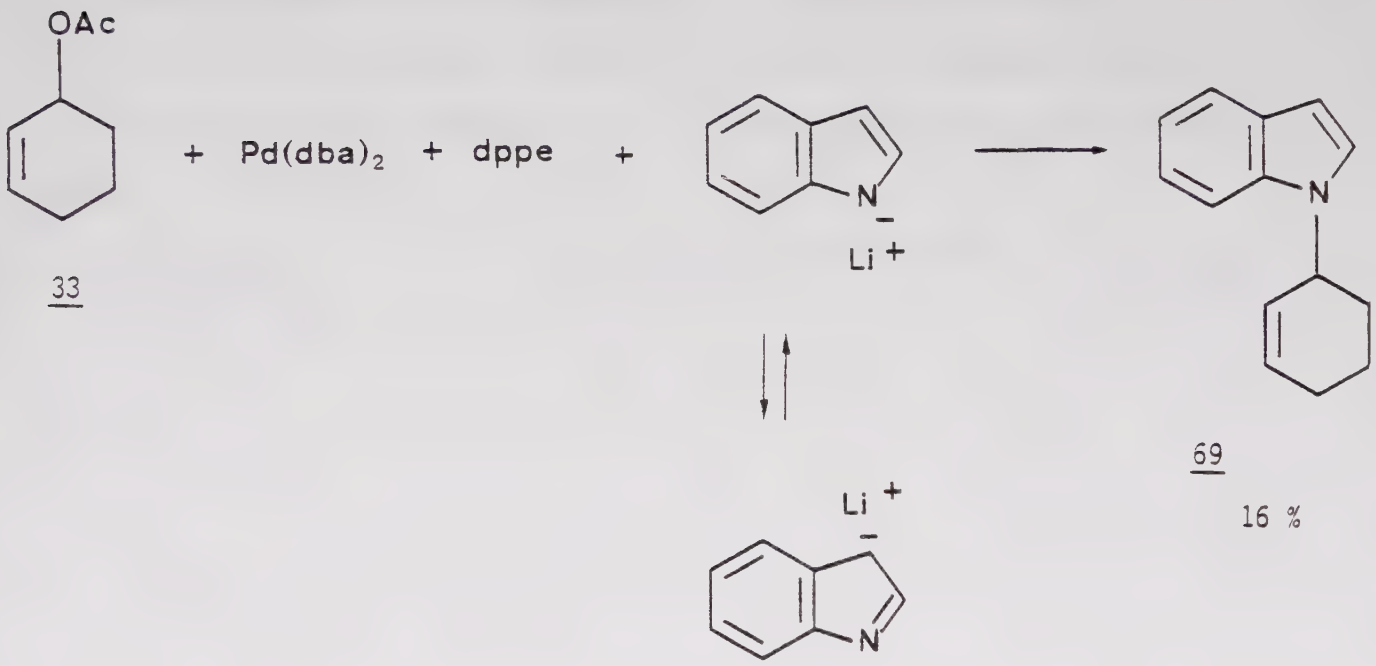
Pour clore cette série de diènes, nous avons substitué un acétate allylique avec l'anion lithié du pentadiène-1,4 préparé selon Oppolzer (82). Ce nucleophile présentait a priori un sérieux inconvénient puisque plusieurs sites de substitution sont possibles, pouvant conduire à différents régioisomères.




Parmi les divers acétates allyliques essayés, seul l'acétate de cis-carveyle 35 a réagi avec l'anion pentadiényle. Un seul régioisomère est obtenu, c'est celui qui correspond à l'attaque en bout de chaine du pentadiène. Son identification par RMN est aisée puisque pour 68, sept protons éthyléniques différents sont présents contre 8 pour le régioisomère ramifié. On peut donc parler de réaction parfaitement régiosélective vis à vis du nucléophile dans cet exemple précis.

6 . Indole

Bien que nous nous soyons orientés vers des nucléophiles réagissant avec les acétates allyliques suivant une C-alkylation, nous avons considéré le cas particulier de l'indole. En effet, l'anion hétérocyclique est, en principe, susceptible de conduire à une C-alkylation ou à une N-alkylation.




33

69

16 %

En ce qui nous concerne et uniquement avec l'acétate de cyclohexényle 33, c'est le produit de N-alkylation 69 qui est isolé avec un faible rendement. Une expérience faite à 40°C n'augmente pas sensiblement ce rendement (19 %).

Billups (71) décrit également cette réaction avec des acétates allyliques ou même des alcools allyliques. Les résultats sont différents des nôtres (Schéma 8 p. 51).

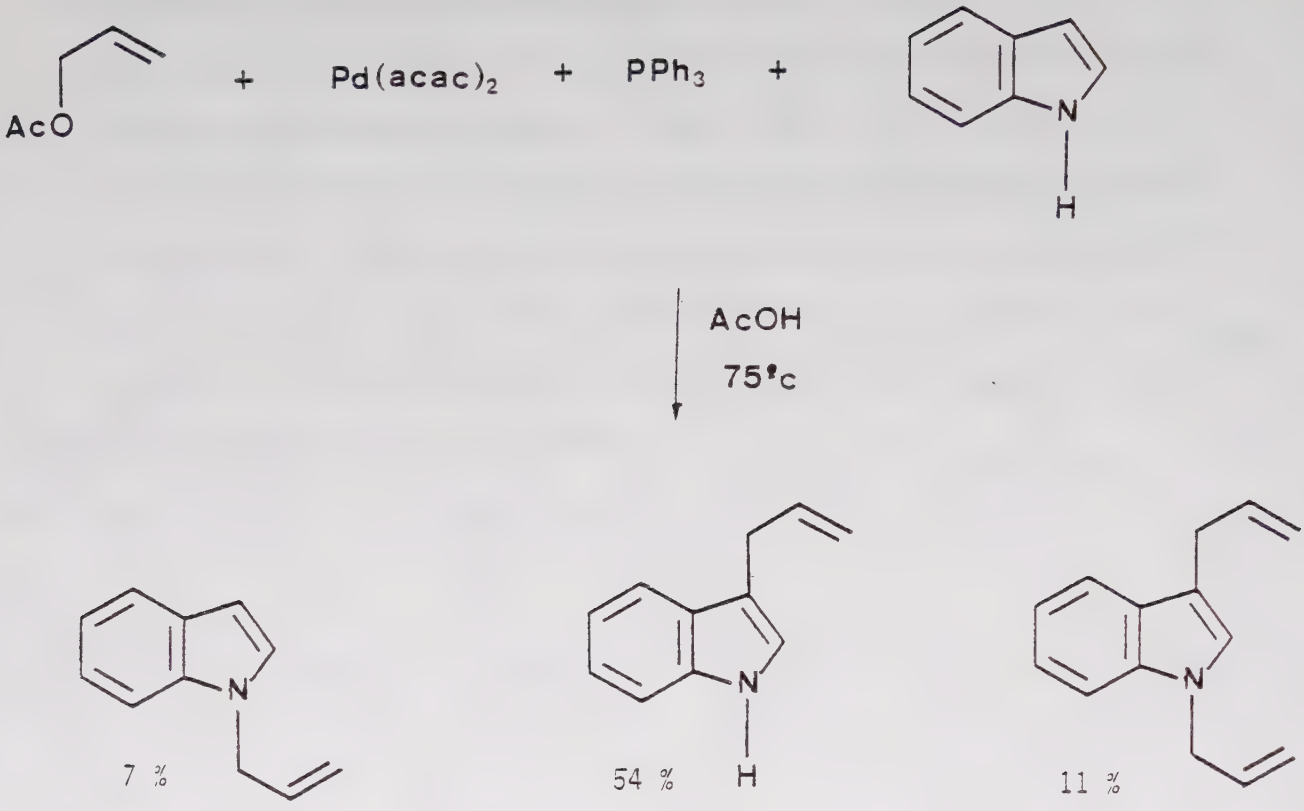



Schéma 8 : Alkylation catalytique de l'acétoxy-3 propène-1 avec l'indole

Il faut d'abord remarquer que c'est l'indole qui est employé et non l'anion indolyle. Le rendement est bon , mais la régiosélectivité de la réaction est très mauvaise puisque trois produits sont identifiés. D'autre part, le produit majoritaire correspond à la C-alkylation. Toutefois, il peut évoluer vers celui de N-alkylation en fonction du rapport ligand-catalyseur. Les auteurs ont aussi remarqué l'existence d'un phénomène d'isomérisation du produit de N-alkylation vers celui de C-alkylation, isomérisation que nous n'avons pas détectée.

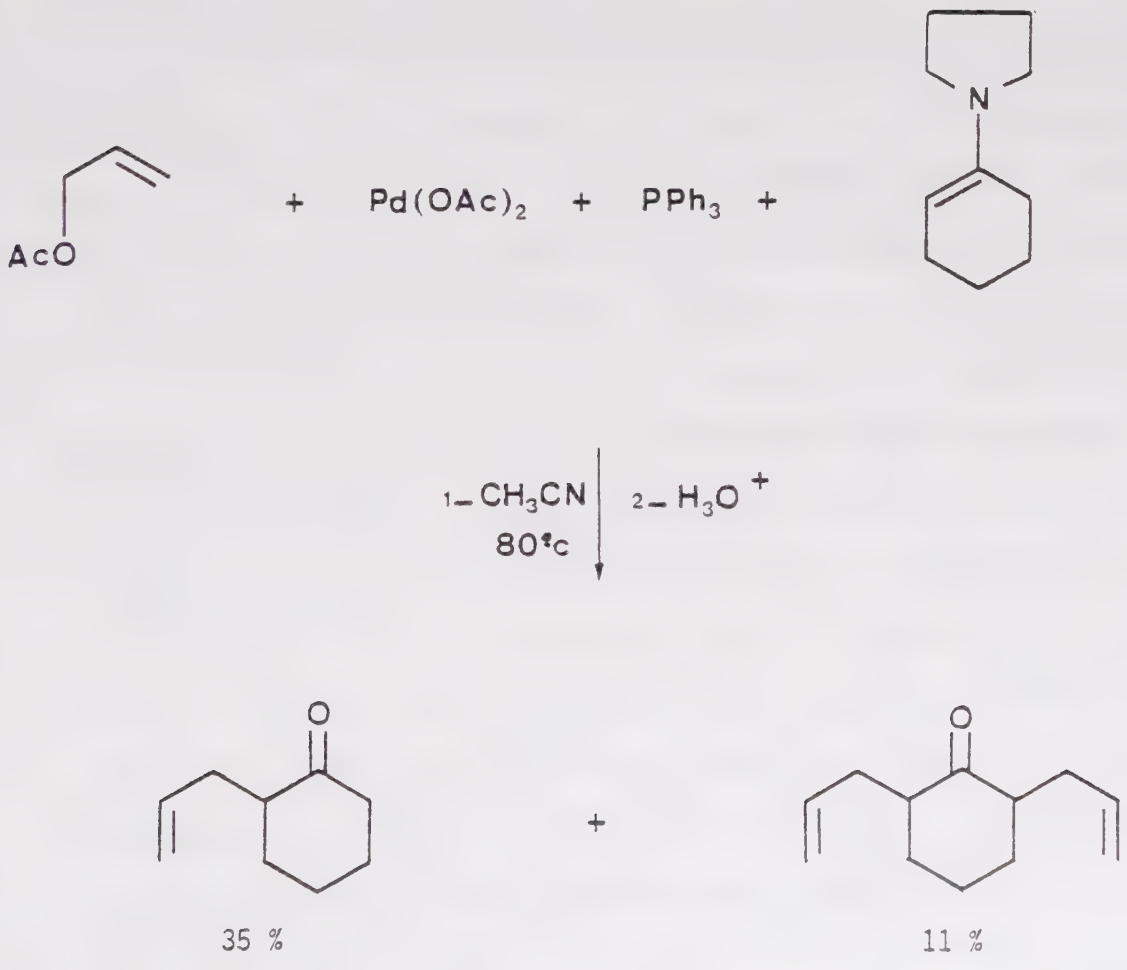
Cet exemple de nucléophile, si du point de vue synthétique se révèle plutôt décevant, fait apparaître un caractère essentiel de la réaction de substitution des acétates allyliques : la régiosélectivité est excellente avec le système catalytique $Pd(dba)_2$ + dppe.

7 . Enolates de composés carbonylés

a - Cétones

Substituer le groupe acétoxy d'un acétate allylique par un carbone porteur d'une fonction cétone en position α représente un intérêt indiscutable sur le plan synthétique. D'une part, la molécule du substrat est fonctionnalisée, d'autre part, le nombre illimité de cétones permet d'envisager de nombreuses possibilités. Pour la réaction que nous étudions plusieurs méthodes peuvent aboutir à ce résultat. La première d'entre elles fait appel aux énamines dont le caractère mou se rapproche des dérivés du malonate.

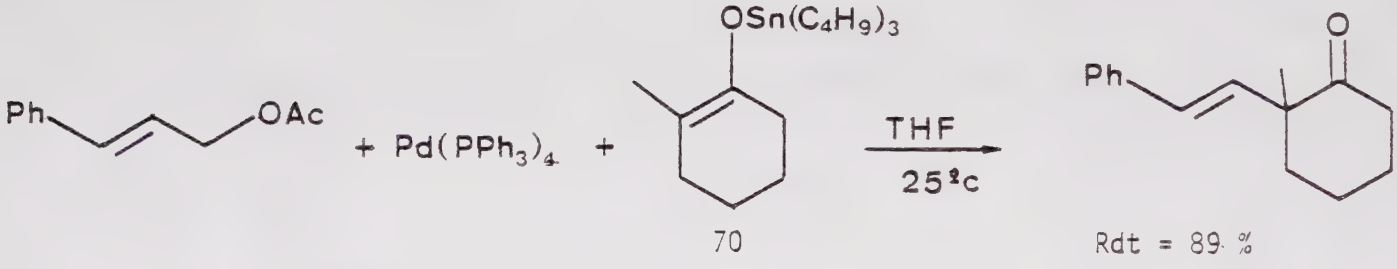
Tsuji (77) a obtenu des résultats positifs en utilisant le pyrolidino-1 cyclohexène.




35 % + 11 %

Nous avons repris cette réaction avec le système catalytique $Pd(dba)_2$ + dppe. Aucun produit de substitution ne fut identifié. Par conséquent, cette voie n'est pas utilisable pour nous.

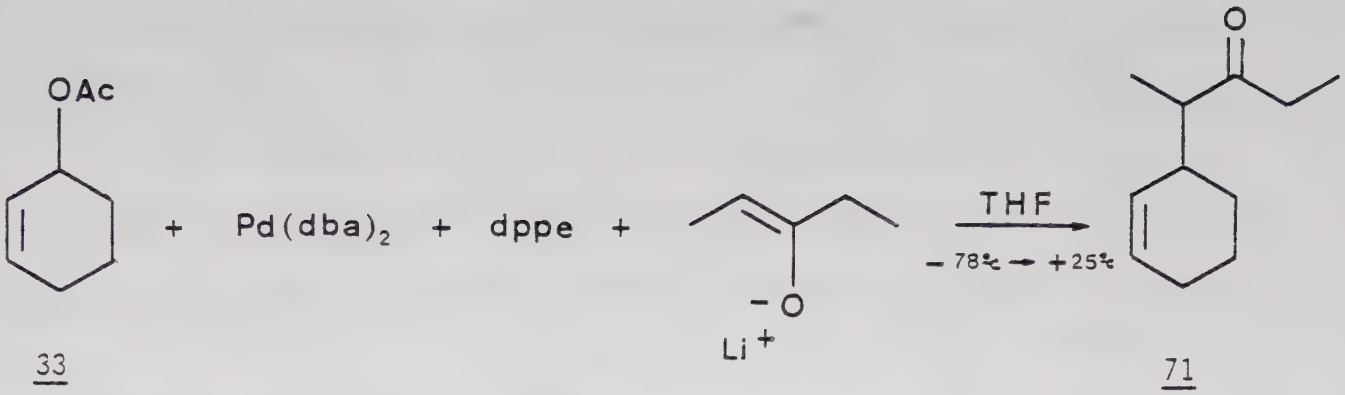
Les autres méthodes sont représentées par les énolates de cétones. Mais alors, la substitution peut s'effectuer suivant une C-alkylation ou une O-alkylation. Trost (79), à partir d'énolates stanniques 70, obtient d'excellents résultats tant en ce qui concerne les rendements chimiques que la régiosélectivité de l'attaque nucléophile.




70 Rdt = 89 %

Pourquoi utilisent-ils les énolates stanniques plutôt que les énolates de lithium, plus simples à préparer ? Trost (79) indique que l'énolate lithié de l'acétophénone conduit à un mélange de produits mono et dialkylés, le produit dialkylé étant majoritaire. Cet inconvénient est évité avec les énolates stanniques.

Pour notre système catalytique, les résultats sont totalement différents. L'énolate lithié préparé par action du diisopropylamidure de lithium à - 78°C dans le THF sur une cétone conduit à la C-alkylation en fournissant uniquement le produit de monoalkylation. Le tableau XII réunit les produits obtenus avec ces énolates. Il est intéressant de remarquer que les résultats provenant des énolates de cétones saturées sont identiques à ceux qui seraient obtenus avec l'énamine de la cétone correspondante, si toutefois, cette dernière réaction était possible avec $Pd(dba)_2$ + dppe.



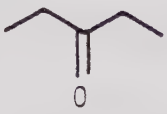
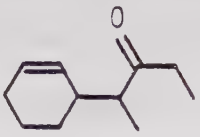
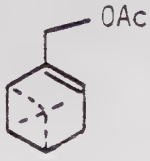
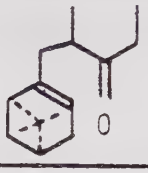
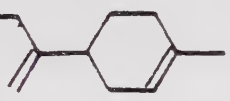
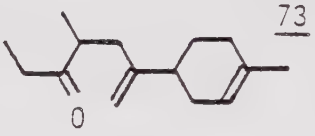
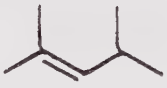
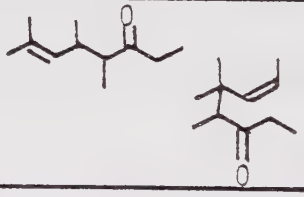
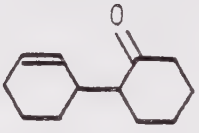
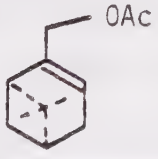
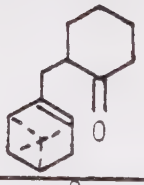
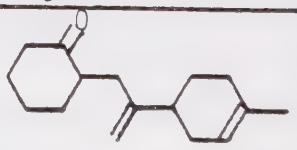
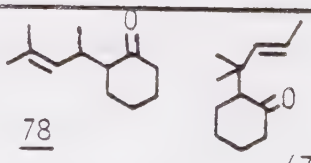

33 71

La C-alkylation d'acétates allyliques a lieu avec des cétones saturées de structures très variées.

Toutefois, des cétones très encombrées comme le camphre s'avèrent inefficaces. La réaction de substitution s'opère beaucoup plus facilement avec des acétates allyliques cycliques.

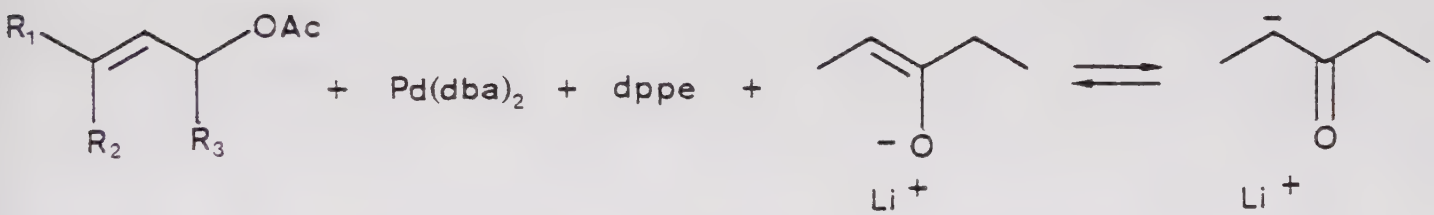
Avec les acétates à structure linéaire , la mauvaise régiosélectivité de l'attaque fournit plusieurs produits détectables par CPV mais non isolés séparément. La microanalyse et la spectrographie de masse couplée à la CPV du mélange confirme qu'il s'agit bien d'isomères (pics de masse identiques).

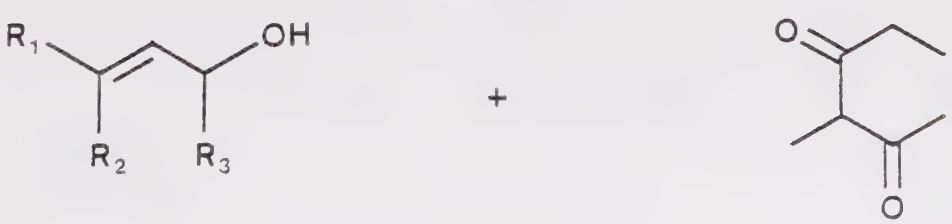
Tableau XII : Alkylation catalytique des acétates allyliques avec des énolates lithiés de cétones saturées

| Substrat | Cétone | Produit | Rdt (%) | Eb (°C/mmHg) |
|---|---|---|---|---|
| 33 |  |  71 | 63 | 70/1,2 |
| 36  | " |  72 | 30 | 130/0,5 |
| AcO  37 | " |  73 | 63 | 130/1 |
| 39  | " |  74 (Z+E) | 29 | 70/2,5 |
| 33 | |  75 | 55 | 80/0,3 |
| 36  | " |  76 | 31 | 90/0,2 |
| AcO 37 | " |  77 | 59 | 130/0,3 |
| 39 | " |  78 (Z+E) | 29 | 50/2,5 |

Nous avons également remarqué l'existence d'une réaction secondaire. En effet, au produit de C-alkylation vient souvent s'ajouter, dans des proportions variables , l'alcool issu du clivage de l'acétate allylique de départ.

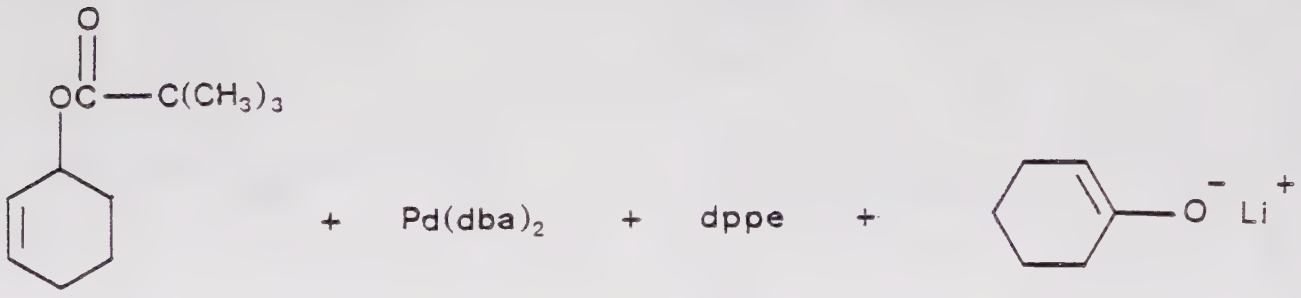
Pour certains acétates allyliques, comme l'acétate de cis-carveyle 35 ou l'acétate de pipéritényle 58, seul l'alcool est formé. C'est encore le cas avec un énolate d'aldéhyde, par exemple l'hexanal. Une explication possible serait d'envisager l'addition nucléophile du réactif sur le groupe carbonyle de l'acétate :



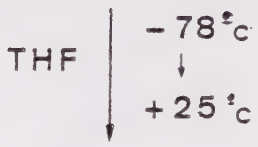



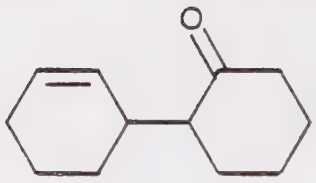

Nous n'avons, toutefois, jamais réussi à isoler la β-dicétone qui devrait être formée simultanément. Pour éviter cette réaction indésirable, nous avons substitué le groupe acétoxy par le groupe pivaloyloxy.Une

attaque sur la fonction carbonyle du pivalate devient alors improbable à cause de la très forte gêne stérique. Cependant, nous risquons aussi de défavoriser la substitution allylique car le résidu pivaloxy est un moins bon groupe partant que l'acétoxy. Avec le pivalate de cis-carveyle l'alcool est toujours obtenu, ce qui ne confirme pas notre hypothèse de départ. Avec le pivalate de cyclohexényle 79, le rendement en produit de substitution 75 est de 49 %, donc proche de celui obtenu avec l'acétate 33




79



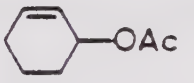
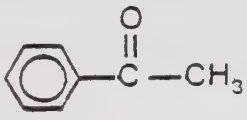
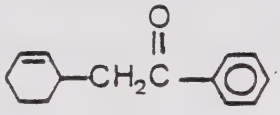
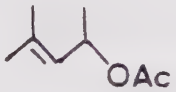
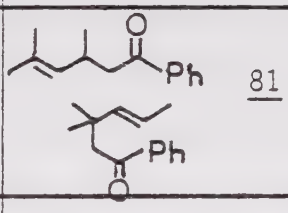
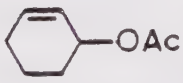
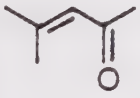
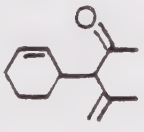
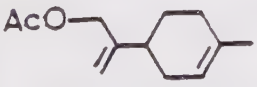
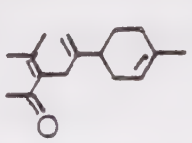

75

C'est le second exemple de réaction secondaire rencontrée avec ce type de substitution. Le premier, rappelons-le, est l'élimination d'acide acétique pour former un diène (72). Nous discuterons ultérieurement

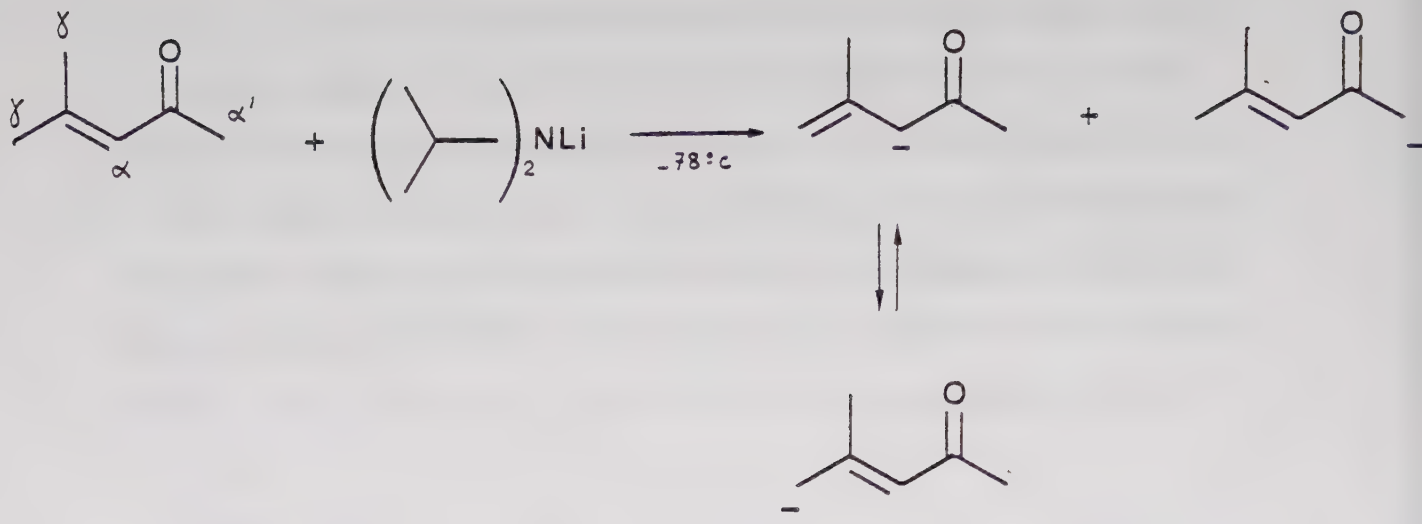
d'une troisième possibilité mais moins fréquente celle-là.

Jusqu'à présent, les cétones utilisées étaient saturées, mais de bons résultats furent enregistrés avec quelques cétones insaturées comme l'acétophénone ou l'oxyde de mésityle. Contrairement à Trost (79) nous obtenons uniquement le produit de monosubstitution avec l'acétophénone. Par contre, la méthylvinylcétone s'est révélée inopérante avec notre système catalytique.

Tableau XIII: Alkylation catalytique des acétates allyliques avec des énolates lithiés de cétones insaturées.

| Substrat | Cétone | Produit | Rdt (%) | Eb (°C/mmHg) |
|---|---|---|---|---|
| 33  |  |  80 | 47 | 130/0,1 |
| 39  | " |  81 | 9 | 110/0,2 |
| 33  |  |  82 | 47 | 70/0,2 |
|  37 | " | 83  | 41 | 120/0,2 |

L'oxyde de mésityle est un nucléophile particulièrement intéressant puisque plusieurs sites d'attaque sont possibles ($\alpha$, $\alpha'$,$\gamma$)



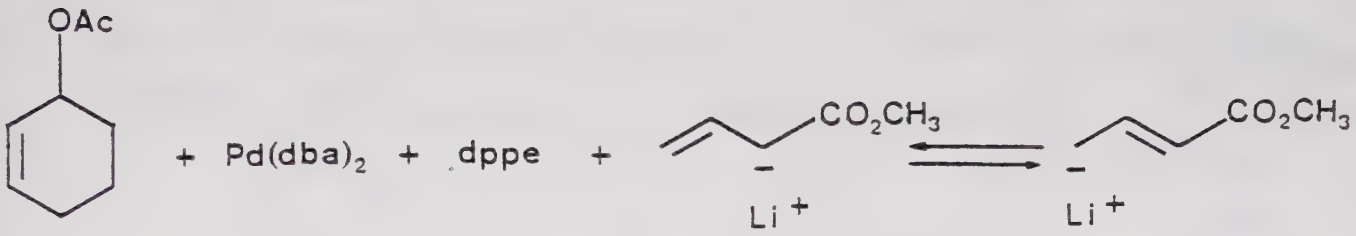

L'anion de l'oxyde de mésityle a exclusivement réagi par le site α avec l'acétate de cyclohexényle 33 et l'acétate de limonényle 37 . Toutefois, avec ce dernier, la double liaison terminale migre pour se conjuguer avec la fonction carbonyle. Cette excellente régiosélectivité vis à vis du nucléophile permet d'envisager son emploi en synthèse organique.

Nous devons maintenant reconsidérer les hypothèses généralement admises à savoir que les nucléophiles "mous" étaient les seuls anions susceptibles de réagir avec les acétates allyliques. Les énolates de lithium en particulier, ont des centres durs possédant un pKa élevé et ils sont cependant réactifs. Mais, il faut bien se garder de généraliser et de penser que n'importe quel anion (même dur) est un agent alkylant.

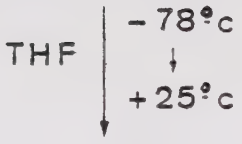
C'est ainsi que nous avons constaté que les anions dérivant du carboéthoxy-éthyne ou du méthyl-2 dithiane-1,3 (83) ne forment aucune liaison carbone-carbone avec les acétates allyliques mais fournissent toujours un mélange constitué de l'acétate de départ et de l'alcool correspondant.

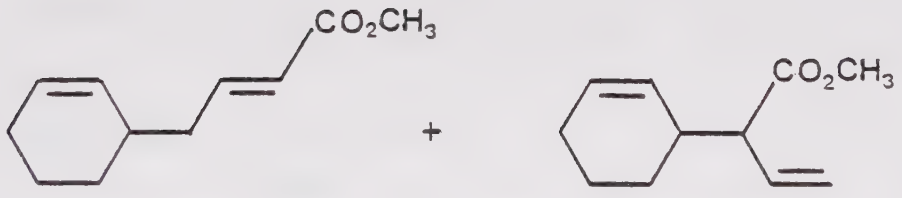
b - Esters

Les esters constituent une autre catégorie de composés carbonylés dont les énolates de lithium peuvent être générés avec le diisopropylamidure de lithium. L'énolate de l'acétate d'éthyle transforme l'acétate allylique en alcool. Nous nous sommes donc orientés vers un ester insaturé, en l'occurrence le butène-3 oate de méthyle.




33

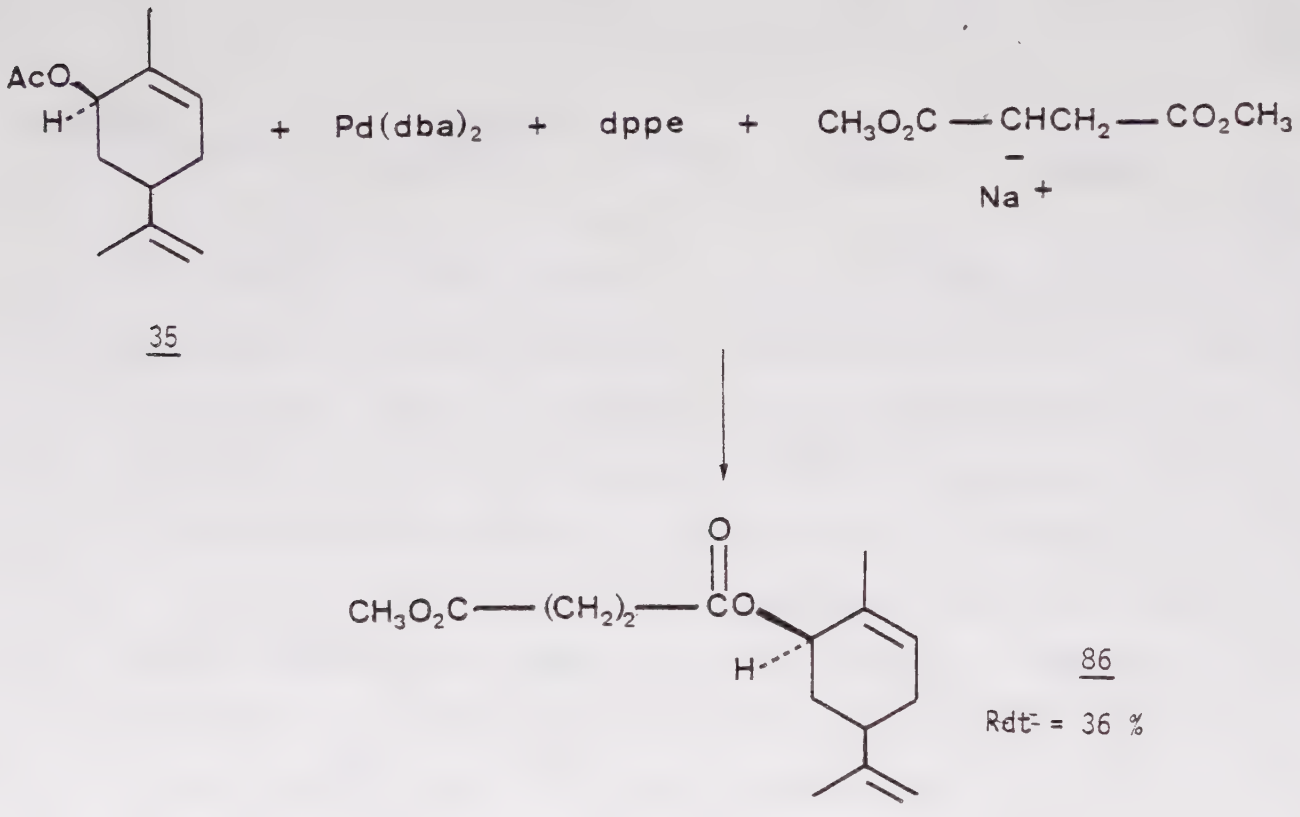



(Z + E) 84 85

L'énolate présente ici aussi plusieurs sites possibles de substitution et nous constatons que la régiosélectivité vis à vis de ces centres n'est pas totale. Deux esters 84 et 85 sont détectés par CPV, permettant de calculer leur rapport qui est de 68/32. L'identification est faite par spectrométrie de masse couplée à la CPV. Le rendement global en produits isolés mais non séparés est de 49 %.

Le succinate de méthyle est un diester utilisable pour sa réactivité particulière. L'acidité des protons en $\alpha$ du groupe carbonyle explique que l'anion soit généré à partir de l'hydrure de sodium, comme pour le malonate de méthyle. En présence de catalyseur et avec l'acétate de cis-carveyle 35, le produit 86 n'est pas celui correspondant à une C-alkylation.




Nous fûmes surpris de la nature de 86 que l'on peut identifier comme étant un succinate mixte. En fait, cette réaction secondaire s'effectue aussi mais plus difficilement sans catalyseur à base de palladium. Il s'agit peut-être d'une attaque sur un groupe carbonyle par l'alcoolate provenant de la basicité du milieu (Schéma 9 p. 62).

Bien que jamais mise en évidence auparavant, cette transestérification fut supposée par Trost (66).

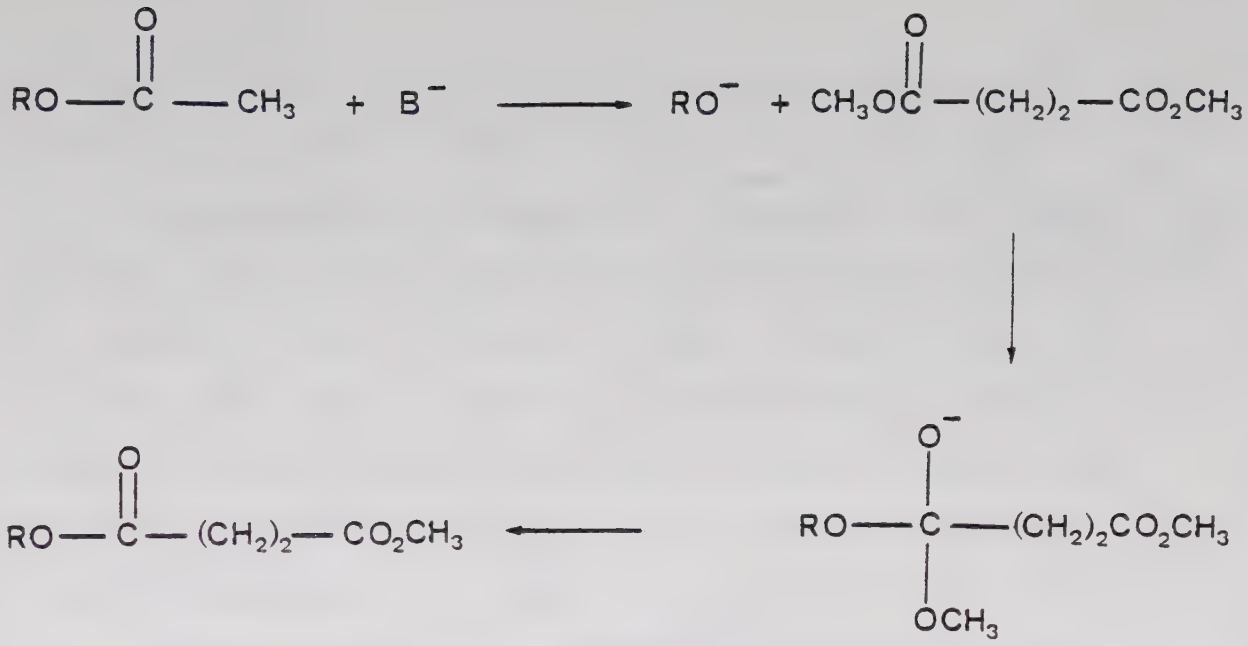


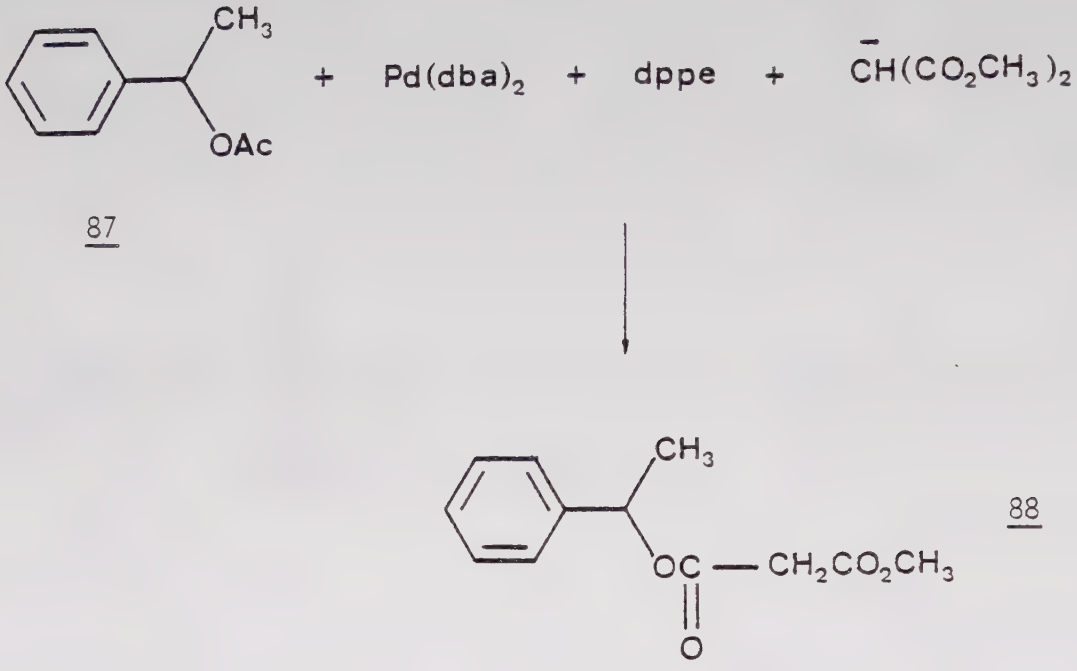
Schéma 9 : Transestérification d'un acétate allylique en milieu basique avec le succinate de méthyle

3 - Recherche de nouveaux substrats

La réaction de substitution que nous avons developpée porte sur une fonction organique bien déterminée : l'acétate allylique. Mais, est-il possible d'étendre la C-alkylation en utilisant des substrats proches de ceux déjà utilisés ? A ce titre, plusieurs substrats furent testés.

Le diacétate de cis-butène diol-1,4 est intéressant car il permet de former deux liaisons carbone-carbone à partir de nucléophiles identiques ou différents. Or les essais effectués ont montré qu'aucune réaction ne se produisait, aussi bien avec les anions du malonate de méthyle que du cyclopentadiène.

L'acétate du phénylméthylcarbinol 87 possède une fonction de type allylique si l'on prend en compte une double liaison du noyau aromatique.




87

88

En présence de catalyseur et de l'anion du malonate de méthyle, ce n'est pas la C-alkylation qui s'effectue mais la même réaction décrite avec le succinate de méthyle qui conduit à un malonate mixte 88 avec un rendement de 31 %. Ici aussi, le catalyseur n'est pas indispensable.

L'acétate du bicyclo[4,1,0] heptane-2 ol (84) dont l'alcool fut préparé selon Simmons-Smith avec le couple Zn/Ag (85) ne réagit pas dans les conditions de la réaction de même que l'acétate du lactate d'éthyle.

## 4 - Conclusion

L'étude que nous venons de détailler a montré de façon flagrante l'importance des paramètres de la réaction d'alkylation des acétates allyliques catalysée par un complexe de palladium. La nature du groupe partant,

du réactif, du catalyseur et la structure du substrat jouent un rôle important. Certains résultats ont donné lieu à une publication (86).

Le choix d'un système catalytique précis $[Pd(dba)_2 + dppe]$, simple à utiliser et autorisant une température de réaction de 25°C, nous a permis de mettre en oeuvre de nouveaux nucléophiles jusque là inutilisés ou décrits comme inactifs. Toutefois, certaines réactions secondaires indésirables ne sont pas encore complètement supprimées. Mais, il est concevable dès maintenant d'employer nos résultats pour réaliser des objectifs de synthèse.

Les aspects régiosélectifs (la stéréosélectivité sera envisagée dans la seconde partie) se dessinent beaucoup plus précisément et permettent d'entrevoir des règles générales applicables pour résoudre un problème particulier. La complète N-alkylation de l'indole ou encore la C-alkylation des énolates de lithium sont très intéressantes du point de vue synthèse.

D'autre part, le rôle du système catalytique $[Pd(dba)_2 + dppe]$ envers la régiosélectivité est révélé par l'alkylation par le malonate de méthyle des acétates de néryle ou de géranyle conduisant à des résultats propres au catalyseur. Enfin, la régiosélectivité est totale avec des acétates allyliques cycliques dissymétriques.

La synthèse de plusieurs familles de molécules chirales optiquement pures (cyclopentadiènes, indènes, phosphonates ou malonates substitués) fut réalisée et représente toujours un grand intérêt pour le chimiste organicien. Il est en effet possible,par la réaction d'alkylation catalytique,d'accéder à des synthons chiraux au départ de produits naturels chiraux très accessibles comme les terpènes.

## III - ETUDE DU MECANISME REACTIONNEL DE L'ALKYLATION D'ACETATES ALLYLIQUES

### 1 - Introduction

La nature des nucléophiles qui réagissent avec les acétates allyliques constitue seulement un aspect de la réaction d'alkylation. Il est difficile d'en déduire tous les détails mécanistiques de la réaction, détails utiles pour prévoir le comportement de nouveaux nucléophiles nécessaires à des synthèses de nouveaux produits.

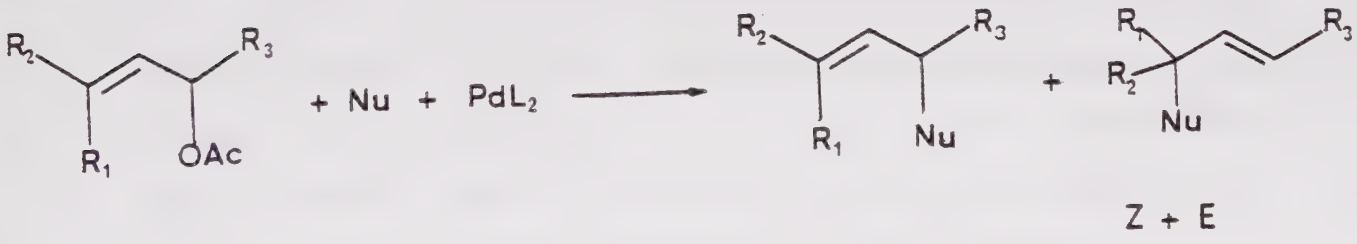
A l'heure actuelle, bien souvent, ces nouveaux produits, en particulier ceux à activité biologique, doivent être optiquement actifs. Les méthodes pour y parvenir sont limitées. La synthèse asymétrique classique est la plus connue mais les réactions chimiques stéréosélectives sont peu nombreuses. Le dédoublement est une méthode qui a ses limites. Un des moyens potentiels les plus efficaces d'accès aux molécules chirales est certainement représenté par la catalyse homogène asymétrique. Des résultats prometteurs furent obtenus par Trost (87) en utilisant le malonate de méthyle comme nucléophile, un complexe de palladium zérovalent et des phosphines chirales comme système catalytique.

Nous nous sommes proposés de faire une étude de l'induction asymétrique sur plusieurs modèles chimiques et avec des ligands chiraux sur le palladium. Notre objectif était de regarder tous les détails du mécanisme de l'alkylation allylique catalysée par les complexes du palladium.

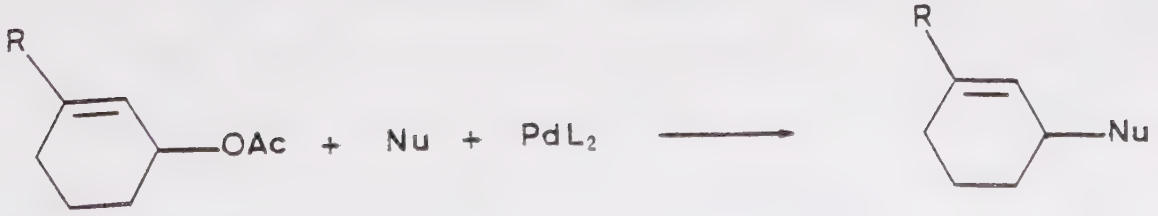
2 - Définition du système chimique

Toute étude de mécanisme est réalisée à partir de modèles chimiques qui, d'une part, facilitent les démonstrations et qui, d'autre part, mettent en évidence le plus explicitement possible les particularités de la réaction étudiée. Dans le cas de la réaction d'alkylation de dérivés allyliques, nous savons que son champ d'application dépend de plusieurs paramètres physicochimiques déjà cités. L'étude de l'un d'entre eux plus particulièrement implique le contrôle de tous les autres.

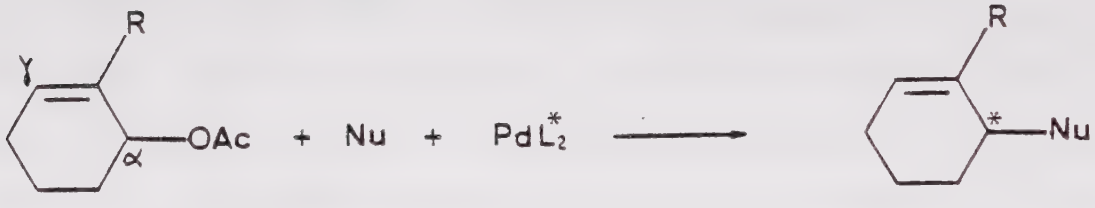
Nous avons choisi les acétates allyliques parce que le groupe partant acétoxy est le plus connu pour ce type de réaction et qu'il est déplacé par de nombreux nucléophiles. Les substrats que nous avons utilisés précédemment ont montré que la régiosélectivité d'attaque et ce, quel que soit le nucléophile, est moins bonne pour les molécules à structure linéaire :




Z + E

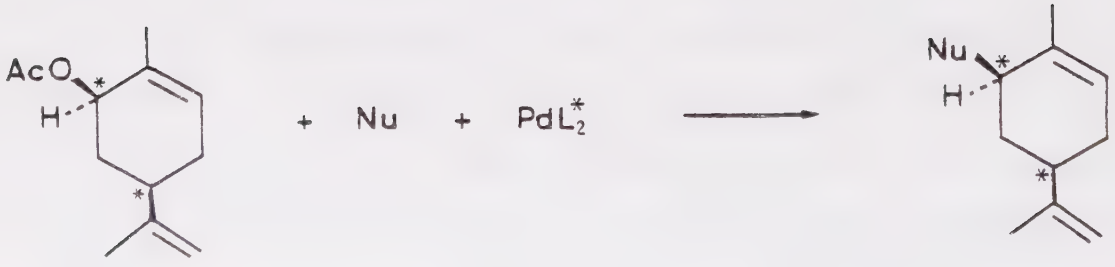


Pour étudier commodément la stéréosélectivité ou l'induction asymétrique, il est nécessaire d'obtenir qu'un seul isomère de position. C'est cette dernière exigence qui nous a imposé les acétates allyliques cycliques en tant que substrats. Nous remarquerons également que pour les systèmes cycliques contrairement aux systèmes linéaires, il n'y a pas d'isomérisation syn-anti dans les complexes π-allyliques. Enfin le rendement chimique est meilleur avec les acétates dérivant de cyclohexénols (voir Chap.II-II). Parmi tous les acétates allyliques cycliques possibles nous avons privilégié deux modèles. Plusieurs raisons ont guidé notre choix.




R = H 33
R = $CH_3$ 34

R = H 42
R = $CH_3$ 43




35

Nu = $\bar{C}H(CO_2CH_3)_2$

44

Les produits d'alkylation 42 et 43 possèdent des énantiomères et la simplicité de leurs structures chimiques facilitent les analyses physiques. C'est cette simplicité qui nous permettra de calculer avec précision la pureté énantiomérique obtenue par induction asymétrique avec une phosphine chirale. Mais ce système possède ses propres limites. En effet, l'attaque nucléophile peut à priori appartenir à la classe de substitution $S_N$ ou $S_{N'}$ (attaque $\alpha$ ou $\gamma$ respectivement). Dans cette éventualité, les produits obtenus sont énantiomères (pour les modèles 42 ou 43) et leur dosage par les méthodes classiques est rendu très difficile.

Au contraire, 44 possède deux diastéréoisomères et le mélange cis-trans est dosable par RMN $^{13}C$. Il faut aussi indiquer que l'acétate de carveyle 35, obtenu par réduction asymétrique (88) de la carvone optiquement pure puis acétylation, est cis. Sa pureté diastéréoisomérique est excellente (rapport cis-trans 94/6 dosé en CPV), ce qui rend d'autant plus précieux ce modèle.

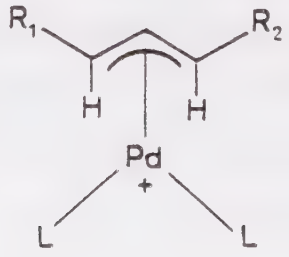
Le malonate de méthyle représentera notre nucléophile " étalon " L'anion est facile à préparer et c'est lui qui conduit aux meilleurs rendements chimiques. La structure des produits obtenus est déduite par spectrographie RMN et, dans certains cas, nous avons pu doser la pureté énantiomérique avec des complexes d'Europium (41), les signaux correspondant aux esters méthyliques étant dédoublables. Toutefois, pour corroborer une série de résultats, nous utiliserons parfois l'anion cyclopentadiényle. Ces deux nucléophiles ont une charge électronique délocalisée et un pKa respectivement de 13 et 15 ; il nous semble important de remarquer que les résultats concernant le mécanisme réactionnel ne peuvent être généralisés sans une étude plus appronfondie, en particulier, avec les anions plus durs tels que les énolates de lithium. D'autre part, nous noterons que pour toutes les expériences décrites dans ce paragraphe, aucun sous-produit ne fut isolé ou même détecté.

Le système catalytique employé est le bis(dibenzylideneacétone) palladium ( 61a, b, c) en présence de diphosphines achirales, telles que la dppe ou la dppb ou de diphosphines chirales comme la Diop ( 5). Avec ce type de catalyseur, initialement le ligand n'est pas fixé sur le palladium et l'espèce active "$PdL_2$" est formée in situ, contrairement au tétrakis(triphénylphosphino)palladium. Le précurseur $Pd(dba)_2$ se prépare très simplement avec un rendement chimique quantitatif; il est stable à l'air en l'absence de phosphine.

Les conditions opératoires furent les mêmes pour toutes les expériences (à l'exception de celles concernant la variation de température). Elles étaient de 25°C, une pression d'azote de 1,2 atm. et une agitation pendant 48 heures dans un tube de Schlenck. Nous favorisons donc la réaction d'alkylation au détriment de la pyrolyse des acétates allyliques avec formation de diène-1,3 et élimination d'acide acétique (72). D'autre part, il est bien connu que l'induction asymétrique croît en principe lorsque la température décroît (89). Le solvant choisi est le THF anhydre, c'est un solvant dipolaire aprotique mais qui ne favorise pas particulièrement la réactivité anionique.

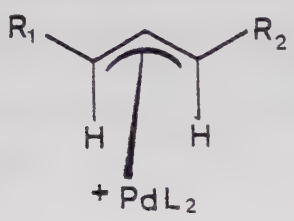
3 - Recherche d'un intermédiaire réactionnel

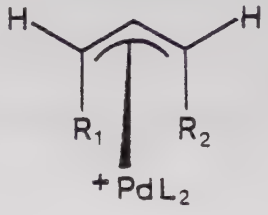
Avec des nucléophiles mous du type malonate, et pour les acétates allyliques en général, un intermédiaire réactionnel généralement admis dans le cycle catalytique est un complexe π-allylique cationique A (90).

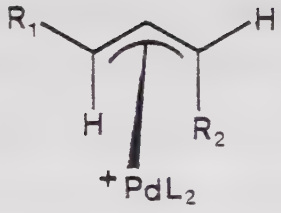


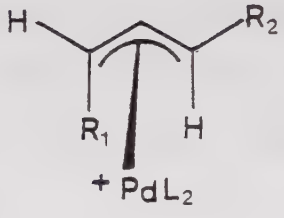

A

Un complexe tel que A possède 8 stéréoisomères si l'on considère l'isomérie syn-anti pour les substituants $R_1$, $R_2$ et la prochiralité du ligand π-allylique, comme le montre les schémas ci-dessous.




Les quatre stéréoisomères représentés possèdent quatre images si l'on considère que le palladium est au dessous ou en dessus du plan contenant le ligand allylique. Des équilibres existent entre certains d'entre eux dans les conditions de la réaction, à travers des intermédiaires σ (66). Peu d'attaques nucléophiles furent faites sur ce genre de complexe pour établir une analogie fondamentale avec l'alkylation des acétates allyliques.

La réaction catalytique fut surtout étudiée par Trost afin de rechercher de nouveaux substrats ainsi que des nucléophiles pour des applications synthétiques. Il propose (66) un mécanisme général rendant compte de la stéréosélectivité de la réaction pour lequel l'intermédiaire

réactionnel est un complexe π-allylique cationique 89. La première étape est la formation d'un complexe π, cette complexation s'effectuant plus ou moins facilement suivant le degré de substitution de la double liaison.

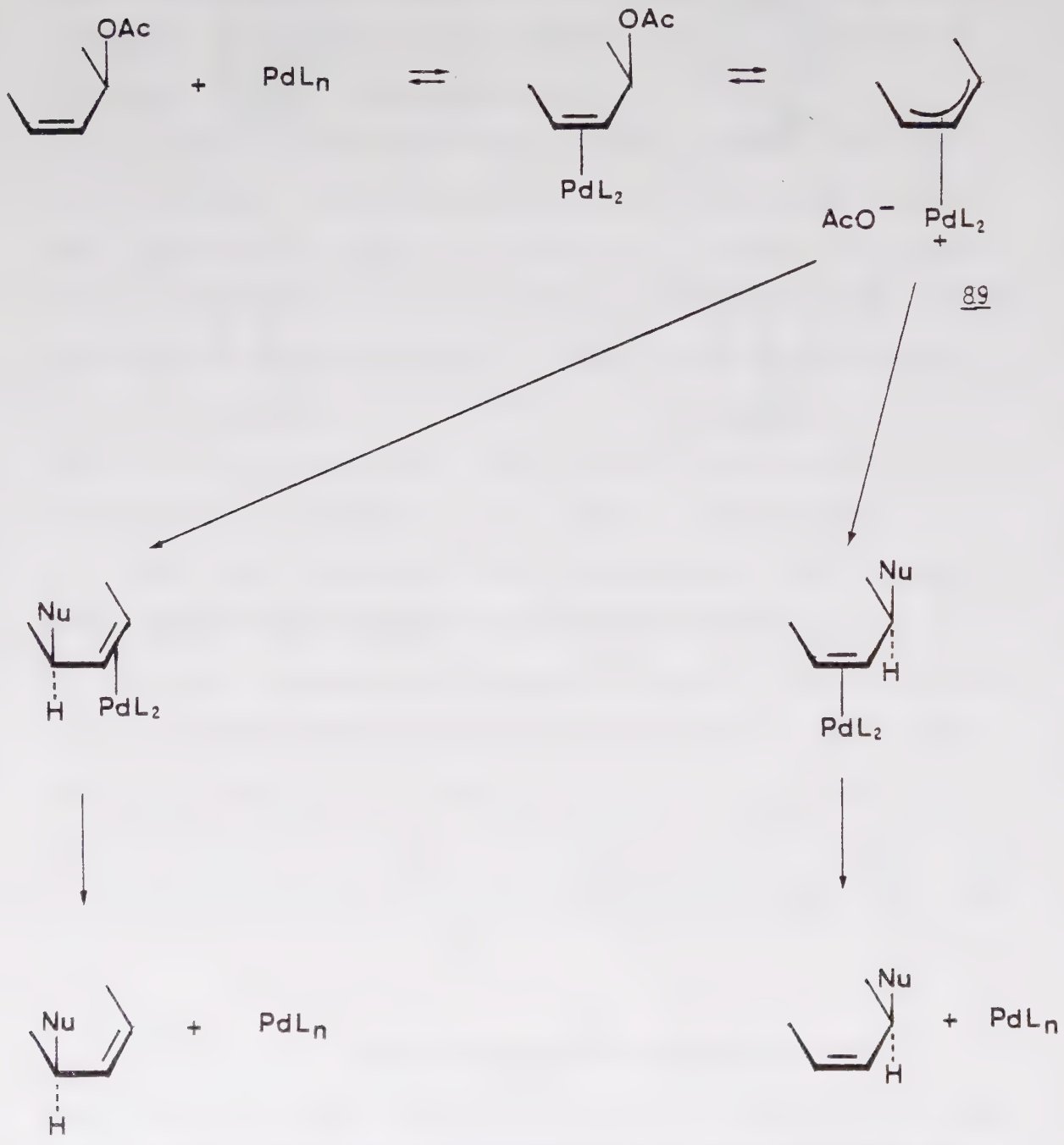
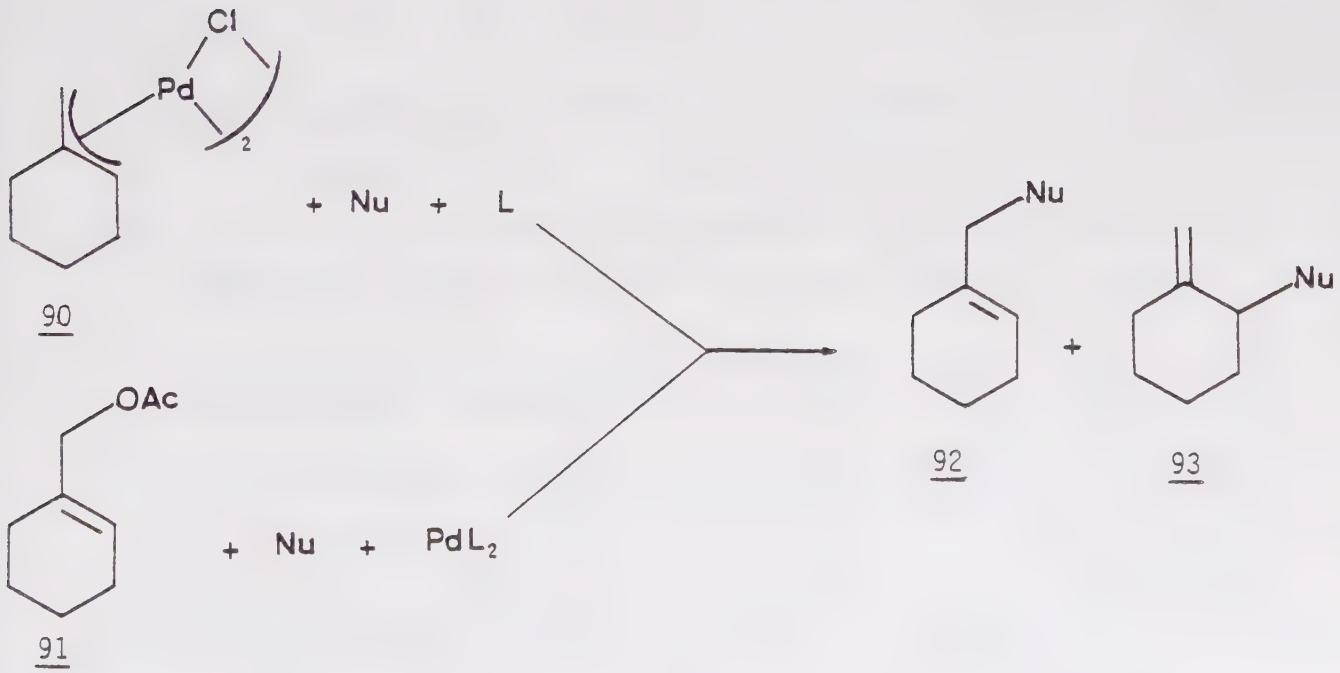



Schéma 10 Alkylation des acétates allyliques catalysée par un complexe de palladium

Avant d'exposer les arguments en faveur de l'intermédiaire π-allylique, nous noterons deux faits : cette réaction est stéréosélective avec rétention de configuration mais, pour des soucis de clarté dans l'exposé, la démonstration sera décrite ultérieurement. D'autre part, le système catalytique utilisé est différent du notre : il s'agit du tétrakis (triphénylphosphino)palladium en présence d'un excès de phosphine par rapport au substrat. La réaction est faite à reflux du solvant (THF, DMSO, DME).

Des expériences furent réalisées afin de justifier le passage par un intermédiaire tel que 89.L'alkylation (91) de 90 et 91, par le malonate de méthyle en présence de phosphines variées, aboutit aux produits de substitution 92 et 93 dans des proportions semblables, c'est à dire avec une régiosélectivité d'attaque identique.



Il convient d'ajouter (90) que l'alkylation des complexes π-allyliques s'effectue à température ambiante, contrairement à la réaction catalytique (92 à 94) utilisant des squelettes carbonés similaires, qui elle, nécessite le reflux du solvant. Ces résultats suggèrent que l'addition oxydante de l'acétate allylique est l'étape prédominante et que 89 est un probable intermédiaire réactionnel. La position du palladium en anti par rapport au groupe acétoxy du substrat initial sera détaillée avec la stéréosélectivité. Elle explique la rétention globale observée au cours de la réaction.

Afin de confirmer l'hypothèse d'un intermédiaire tel que 89 , nous avons entrepris une série d'expériences dirigées essentiellement vers la stéréosélectivité de la réaction alors que Trost a étudié sa régiosélectivité.

Nous avons préparé le complexe π-allylique cationique 94 par action du tétrachloropalladate de sodium et du cyclohexadiène (95). L'alkylation de 33 et 94 par l'anion sodé du malonate de méthyle conduit à 42 optiquement actif (Schéma 11 p. 74).

| Substrat | Rendement chimique 42 (%) | $[\alpha]_D^{22}$ , hexane |
|---|---|---|
| 94 | 40 | + 1,20° ± 0,02° (c = 10,0) |
| 33 dl | 56 | + 3,89° ± 0,02° (c = 8,0) |
| 33 (+) 58,5 % e.e. | 52 | + 4,10° ± 0,02° (c = 10,1) |

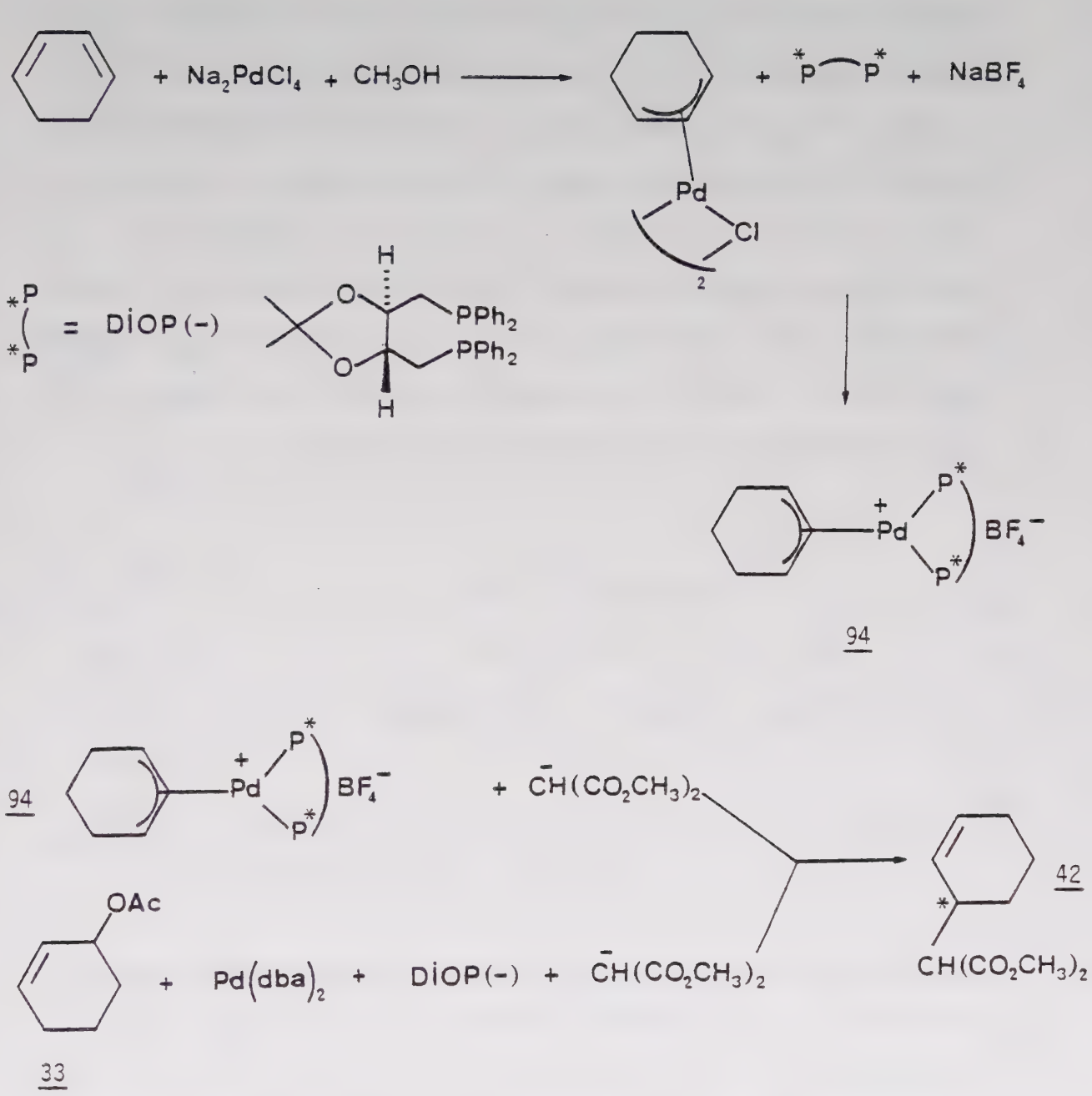
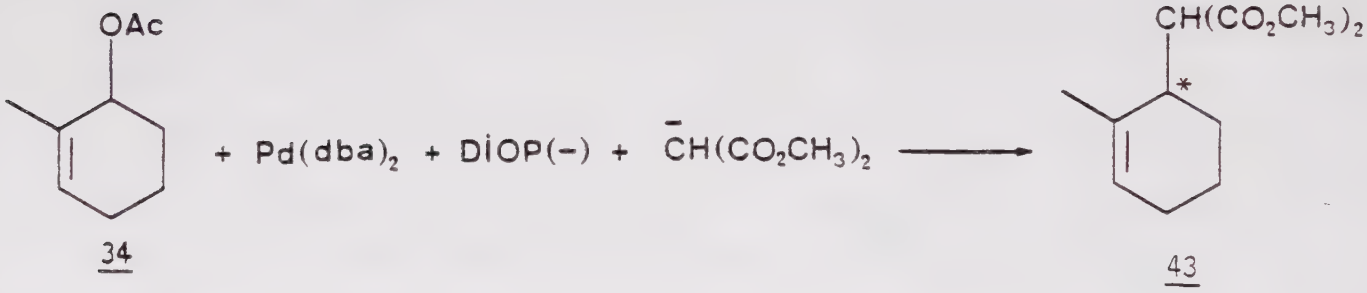



Schéma 11 : Alkylation d'un complexe π-allylique et d'un acétate allylique

Le rendement chimique obtenu avec 33 dl est supérieur à celui obtenu au départ du complexe cationique 94. De plus, les pouvoirs rotatoires sont différents, celui relatif à 94 étant plus faible. Ceci est contradictoire avec un intermédiaire π-allylique cationique qui devrait mener à un rendement chimique au moins égal à celui de la réaction catalytique et à des pouvoirs rotatoires identiques. L'alkylation du (+) R acétoxy-2 cy-

clohexène (96) (e.e. = 58,5 % (97)) conduit à 42 avec un pouvoir rotatoire nettement supérieur aux deux précédents. Cette expérience est incompatible avec un intermédiaire comme 89. En effet, avec l'acétate 33 optiquement actif, la chiralité est perdue lors de la formation du complexe cationique (qui n'est chiral que par la présence de la diphosphine). L'activité optique de 42 doit donc être invariante quelle que soit la pureté optique de l'acétate 33 de départ. Des résultats semblables sont observés avec le méthyl-1 acétoxy-2 cyclohexène 34 racémique ou optiquement actif (e.e. = 20 % déterminé par dosage RMN avec $Eu(facam)_3$).

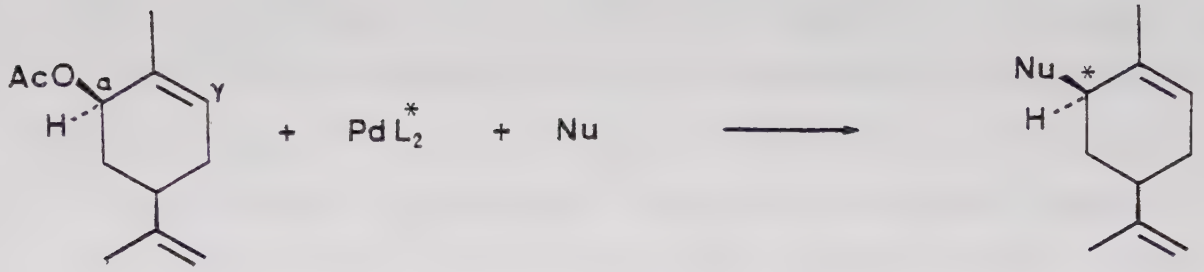



34 43

| Substrat | Rendement chimique 43 (%) | $(\alpha)_D^{22}$ , hexane |
|---|---|---|
| 34 dl | 66 | + 0,69° ± 0,01° (c=10,4) |
| 34 (+) 20 % e.e. | 76 | + 2,10° ± 0,02° (c=10,2) |

Une série d'expériences fut ensuite effectuée en faisant varier le ligand chiral.

L'emploi de catalyseurs énantiomères fournit à partir du cis 35 des produits d'alkylation 44 ayant des activités optiques de signe opposé et différentes en valeur absolue.




35

Nu = $\bar{C}H(CO_2CH_3)$ 44

Nu = $Cp^-$ 59

Tableau XIV: Alkylation d'acétates allyliques chiraux en présence de catalyseurs énantiomères ou achiraux

| Substrat | Nucléophile | Phosphine | Rendement 44 ou 59 (%) | $(\alpha)_D^{22}$, hexane |
|---|---|---|---|---|
| 35 cis | $\bar{C}H(CO_2CH_3)_2$ | DIOP (-) | 89 | + 1,69° ± 0,02° (c=7,0) |
| " | " | DIOP (+) | 58 | - 2,86° ± 0,03° (c=5,1) |
| " | " | DPPB | 72 | - 0,15° ± 0,02° (c=5,4) |
| " | $Cp^-$ | DIOP (-) | 58 | - 16,10° ± 0,09° (c=5,9) |
| " | " | DPPB | 69 | - 1,60° ± 0,02° (c=5,8) |

Or avec un complexe π-allylique cationique comme intermédiaire, ces pouvoirs rotatoires devraient être rigoureusement opposés pour des phosphines énantiomères, les positions α et γ du ligand allylique n'étant pas des centres asymétriques mais des centres prochiraux.

L'ensemble de ces expériences ne confirme pas l'hypothèse d'un complexe π-allylique cationique comme un probable intermédiaire réactionnel. Si ces résultats sont cohérents dans leur ensemble, il devient nécessaire de proposer un mécanisme pour lequel le complexe 89 n'intervient pas ou du moins, pas exclusivement. C'est pourquoi, nous avons été conduits à supposer une π-complexation du palladium avec l'acétate allylique, suivi de l'expulsion du groupe acétoxy pour former une liaison σ métal-carbone (Tableau XV). Cette interprétation présente l'avantage de faire apparaître une différentiation entre les carbones α et γ, qui n'existe pas avec le complexe π-allylique ; elle apporte également une justification aux activités optiques obtenues précédemment. Elle ne contrarie pas non plus le caractère électrophile des carbones α et γ complexés au métal. Ainsi, nous pouvons considérer plus explicitement le palladium au degré d'oxydation 0 comme un nucléophile qui réagirait avec un carbone déficient électroniquement (Tableau XV p.78).

L'étape de complexation s'effectue par des réactions de substitution nucléophile $S_N2$ ou $S_N2'$ toujours en position anti par rapport au groupe partant. Nous exposerons ce fait ultérieurement. La seconde étape s'explique aussi par des réactions $S_N2$ ou $S_N2'$ et toujours anti mais cette fois, par rapport au métal avec les complexes 95 et 97, qui aboutissent aux produits 98 et 99. Ils sont énantiomères et correspondent à la substitution α ou γ du groupe acétoxy par le nucléophile, avec rétention globale de configuration.

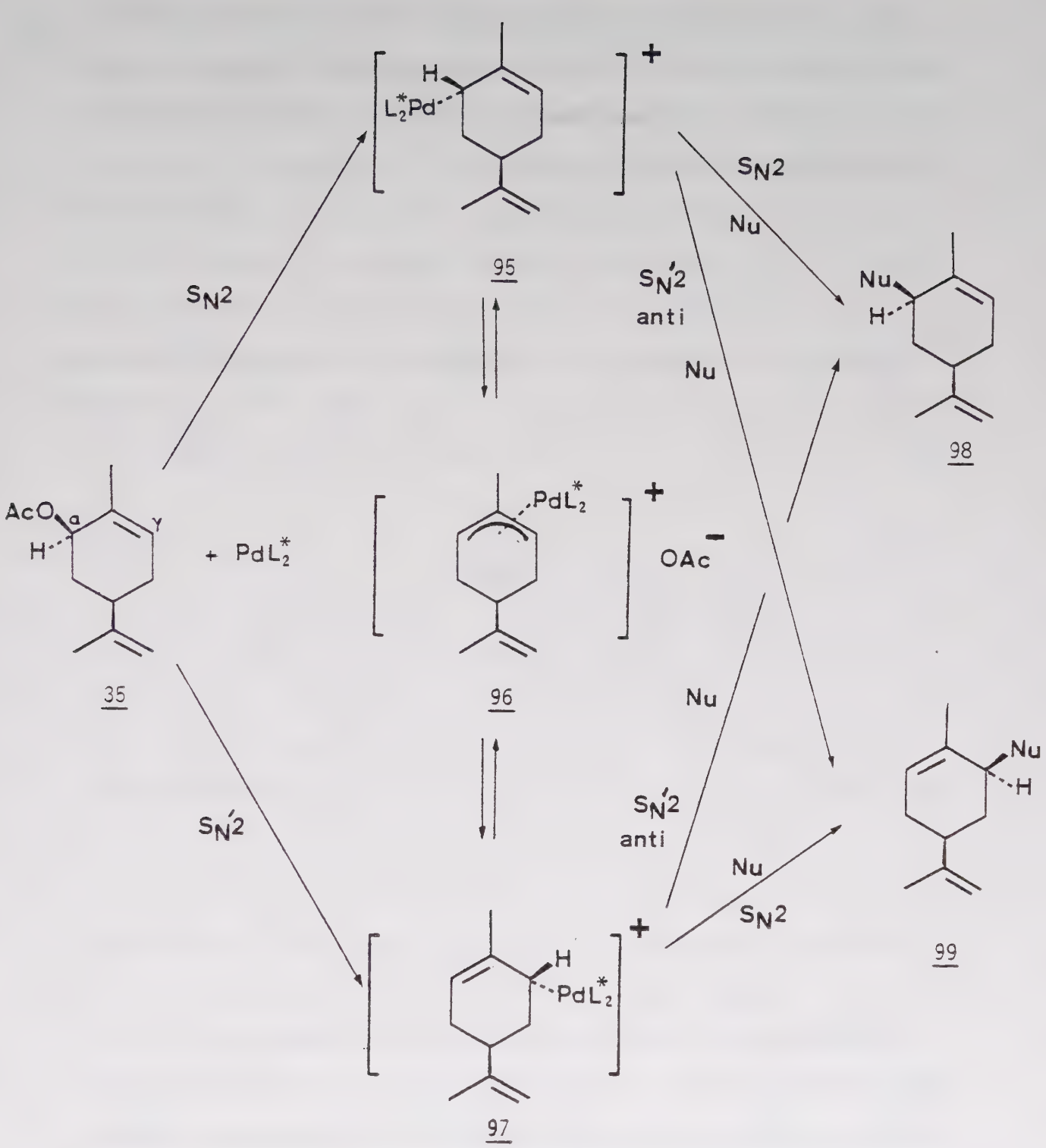


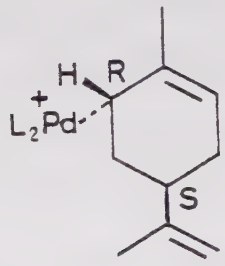

Tableau XV : Proposition de mécanisme de l'alkylation catalytique des acétates allyliques

Nous remarquerons qu'en présence de propionate de tétraéthylammonium 100 préparé selon Steigman (98, 99 ), nous avons observé l'échange acétate-propionate. Pour la réaction catalytique étudiée, un échange acétate-acétate est donc possible en fin de réaction.

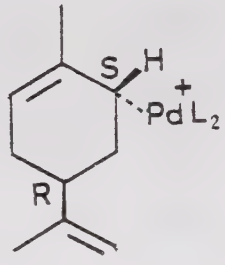
33 100

Ce déplacement fut déjà réalisé ( 100) mais le système catalytique était différent du nôtre. Il s'agissait essentiellement de $Pd(OAc)_2$ ou $Pd(acac)_2$ en présence de triphénylphosphine. Le sel d'ammonium quaternaire n'étant pas soluble dans le THF, nous avons utilisé le diméthylformamide anhydre comme solvant. L'analyse en CPV montre la présence d'acétate mais aussi de propionate-2 cyclohexéne avec un rapport différent de 1.

Toute proposition de mécanisme doit permettre maintenant d'interpréter les stéréosélectivités observées, en particulier, les activités optiques différentes pour des catalyseurs énantiomères. Le mécanisme doit aussi expliquer la stéréochimie d'alkylation de l'acétate de cis-carveyle 35 optiquement actif avec l'anion du malonate de méthyle ou du cyclopentadiène en présence d'une phosphine achirale comme ligand, en l'occurrence la dppb. Les pouvoirs rotatoires des produits de substitution sont différents de zéro mais les intermédiaires réactionnels 95 et 97 que nous proposons sont énantiomères (avec L achiral). Il semble y avoir contradiction entre la théorie et l'expérience.




95



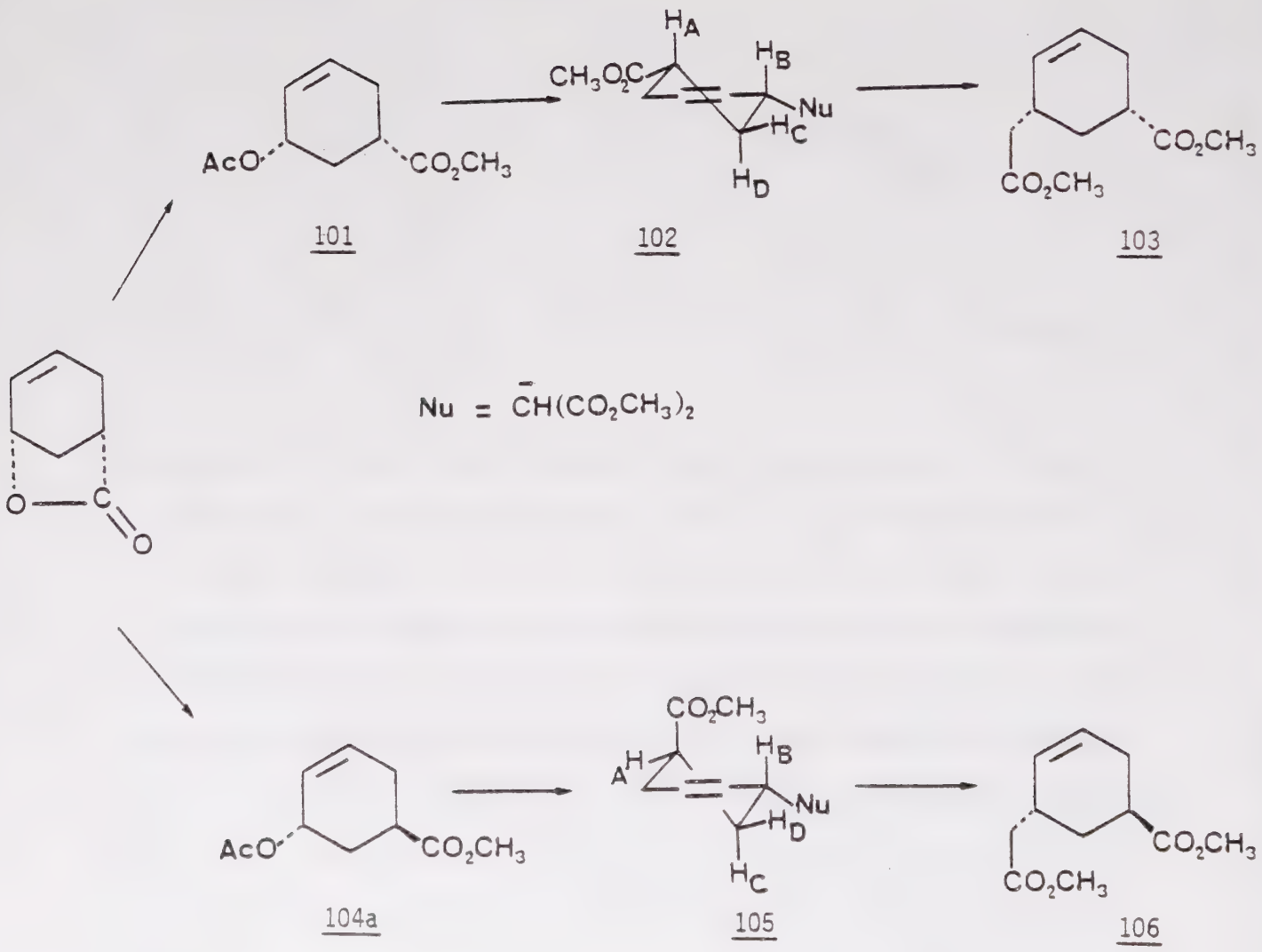

97

Une explication raisonable est d'envisager des vitesses différentes de formation de 95 et 97, qui alors, bien qu'énantiomères, seraient en proportion inégale. Ceci se traduirait par un rapport 98/99 différent de 1 et donc une activité optique non nulle. Notre hypothèse signifie que l'attaque nucléophile sur le site $\alpha$ (réaction $S_N2$) se ferait à une vitesse différente de l'attaque en $\gamma$ (réaction $S_N2'$). Ceci doit bien être le cas, même si le ligand L est achiral.

4 - Stéréochimie de la réaction

Quel que soit l'intermédiaire réactionnel choisi, complexe π-allylique ou complexe à liaison σ métal-carbone, il devient nécessaire d'expliquer un fait expérimental essentiel : la réaction a lieu avec rétention globale de stéréochimie.

Trost (80) a montré qu'il y avait rétention totale en utilisant comme système catalytique le tétrakis(triphénylphosphino)palladium.



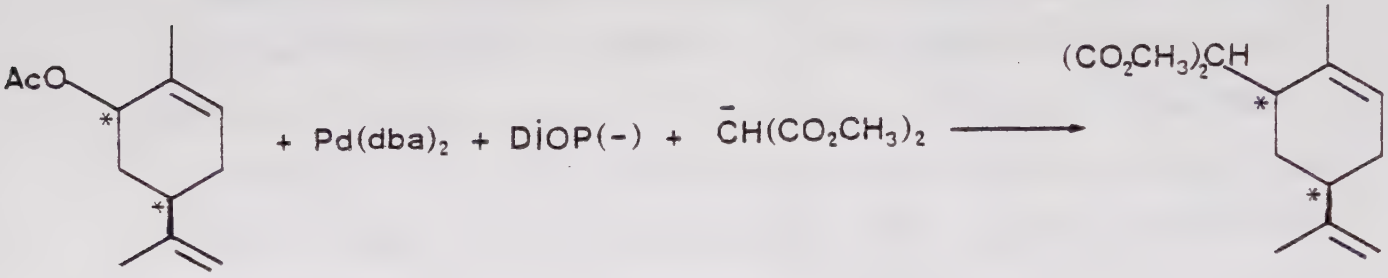
L'isomère cis 101 est obtenu par méthanolyse et acétylation de la lactone (101). L'isomère trans 104a s'obtient plus difficilement. L'isomère trans de l'hydroxyester correspondant à la lactone est préparé à partir d'un mélange cis-trans enrichi par lactonisation sélective de l'isomère cis, puis acétylation. Toutefois, 104a n'est pas stériquement pur, il est contaminé par 7 % d'acétate 101 (dosage CPV). L'alkylation de 101, avec l'anion sodé du malonate de méthyle, une quantité catalytique de tétrakis(triphénylphosphino)palladium, dans le THF à reflux, fournit uniquement 102 avec un rendement de 92 %. L'isomère cis est identifié par les constantes de couplage $J_{AD}$, $J_{BD}$, $J_{CD}$, $J_{BC}$ et $J_{AC}$ du spectre RMN (270 MHz), qui indiquent les positions pseudoaxiales de $H_A$ et $H_B$. L'alkylation de 104a dans les mêmes conditions aboutit au produit 105 . L'analyse par CPV montre qu'il contient 7 % de 102. Ceci s'explique par la présence de 7 % d'acétate cis 101 avec 104a. Comme précédemment, la stéréochimie trans est déterminée par les constantes de couplage : $H_A$ est pseudoéquatorial, $H_B$ pseudoaxial. Les produits 103 et 106, obtenus par décarbométhoxylation de 102 et 105, sont des intermédiaires de synthèse de l'ibogamine.

Ces résultats établissent que la réaction d'alkylation des acétates allyliques s'effectue avec rétention totale pour le système catalytique utilisé par Trost. Cette démonstration ne peut être remise en cause et ne dépend pas du système catalytique utilisé. En effet, Trost, dans ses travaux, utilise des catalyseurs parfois différents ($Pd(P\emptyset_3)_4$, $Pd[(CH_3O)_3P]_4$ $Pd(dppe)_2$,...).

Précisons que nous n'avons pas pu déterminé si le produit 44 est cis ou trans. Le résultat précédent fut admis pour notre système.

Dire que la réaction s'effectue avec rétention totale de stéréochimie signifie que l'acétate cis 101 conduit au produit 102 uniquement cis et que 104a trans (contenant 7 % de cis) conduit à 105 trans (contenant 7 % de cis). Par conséquent, le rapport cis-trans du substrat, doit être iden-

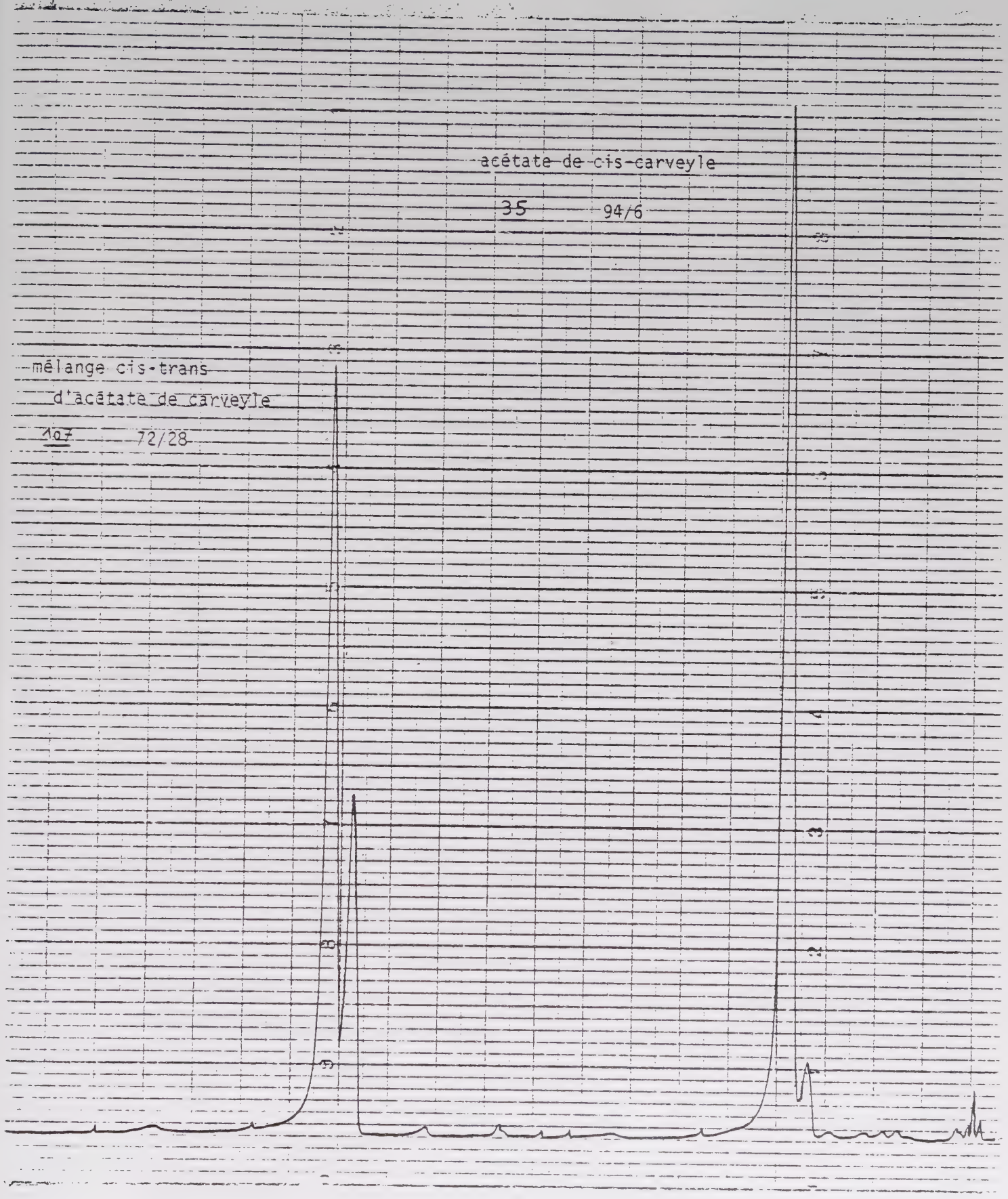
tique à celui du produit de substitution. C'est ce que nous avons vérifié avec notre modèle, l'acétate de carveyle 107. Le rapport (cis/trans) du mélange initial est déterminé par CPV. Par contre, les diastéréoisomères du produit d'alkylation 108 ne sont pas observés par CPV. Nous avons eu recours à la RMN du $^{13}C$. Les deux diastéréoisomères sont facilement identifiables et leur pourcentage relatif est calculé par intégration des signaux.

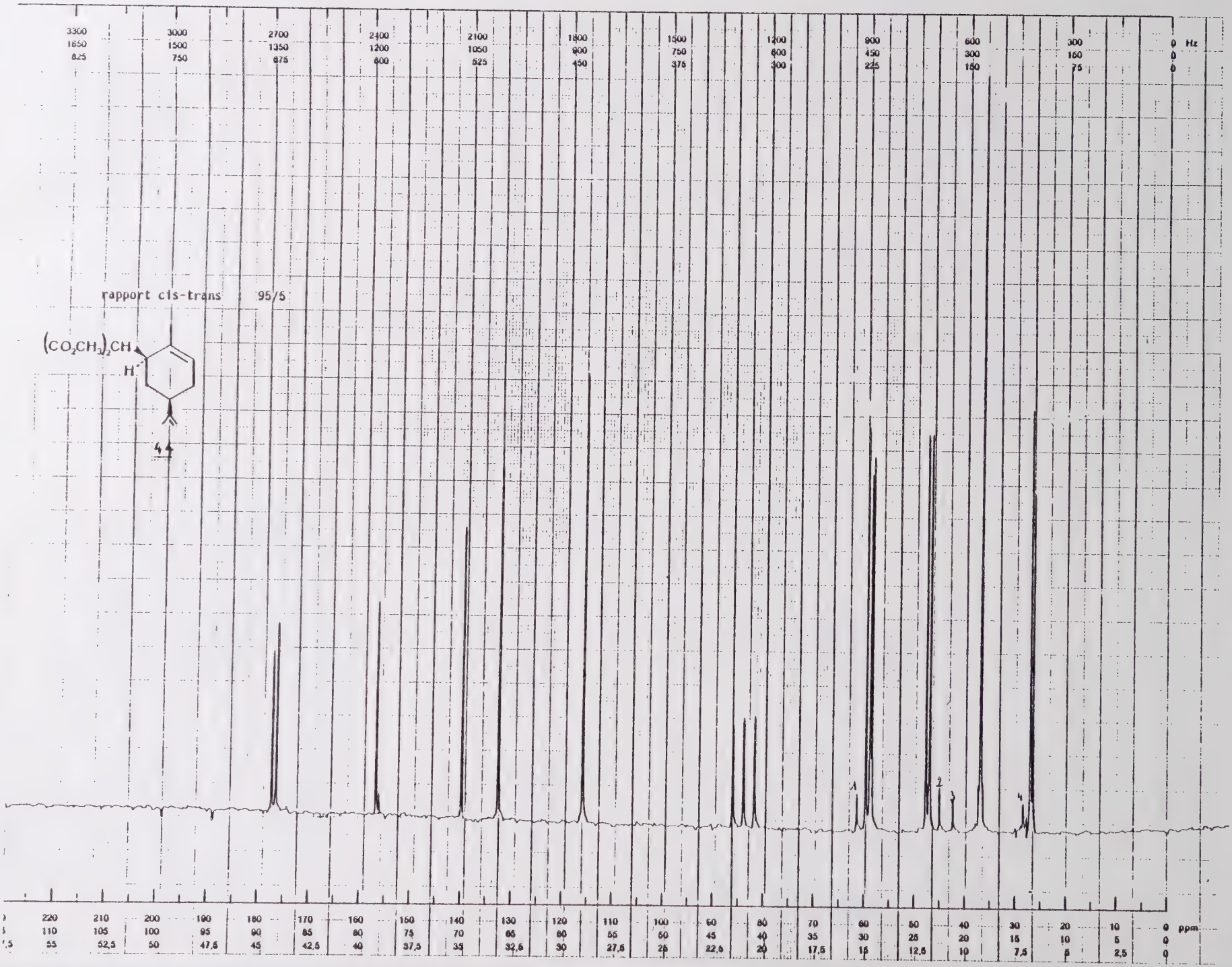



107 108

Deux expériences furent réalisées : d'une part, avec l'acétate de cis-carveyle 35 (88) ($[\alpha]_D^{22}$ = - 50,2° (c = 5,8 ; hexane) (102)) et d'autre part, avec un mélange commercialisé 107 ($[\alpha]_D^{22}$ = - 80,6° (c = 10,7 ; hexane)). Les chromatogrammes et les spectres RMN $^{13}C$ montrent que les rapports cis-trans de 44 et 108 sont identiques respectivement à ceux de 35 et 107 exprimant ici aussi une rétention de stéréochimie totale (aux erreurs expérimentales près).

| Substrat | Rapport cis/trans | Produit | Rapport cis/trans | Rendement (%) |
|---|---|---|---|---|
| 35 | 94/6 | 44 | 95/5 | 89 |
| 107 | 72/28 | 108 | 71/29 | 92 |


acétate de cis-carveyle
35 94/6
mélange cis-trans
d'acétate de carveyle
107 72/28




No 371

BRUKER

SPECTROSPIN
UNIVERSITÉ de PARIS-SUD
CENTRE SCIENTIFIQUE D'ORSAY
DÉPARTEMENT DE CHIMIE ORGANIQUE
SERVICE R.M.N. BATIMENT 410
91405 ORSAY CEDEX

**15,08 MHz - $^{13}C$ - Spectrum**

Sample DH 24

Conc. ..... % in $CDCl_3$

Int. Standard .....

Temp. amb. ☐

33° °K ☐

88

Signal f,

Puls width (PW) 5 µsec

Points (SI) 8 k ..... k

Spectrum

width (SW) f, 1000 Hz/cm

Offset (A) f, 3000 Hz

Time ..... sec

times (NS) 2300 scans

Time constant (TC) .....

Decoupling f,

Frequency 455 Hz

BB ☒

off Res ☐

gated ☐

Date 16.01.1980

Operator JC

No 3825

BRUKER

SPECTROSPIN
UNIVERSITE de PARIS-SUD
CENTRE SCIENTIFIQUE D'ORSAY
DEPARTEMENT DE CHIMIE ORGANIQUE
SERVICE RMN BATIMENT 410
91405 ORSAY CEDEX

# 15,08 MHz - $^{13}$C - Spectrum

Sample JLM 260

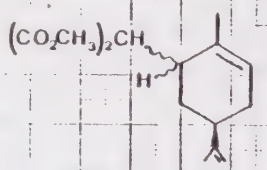
Conc. ..... % in $CDCl_3$

Int. Standard .....

Temp. amb. ☐

303 °K ☐

rapport cis-trans : 71/29




108

Signal f,

Puls width (PW) 5 µsec

Points (SI) 8 k/ k

Spectrum

width (SW) f, 100 Hz/cm

Offset (A) f, 8000 Hz

Time ..... sec

times (NS) 3800 scans

Time constant (TC) .....

Decoupling f,

Frequency 2650 Hz

BB ☒

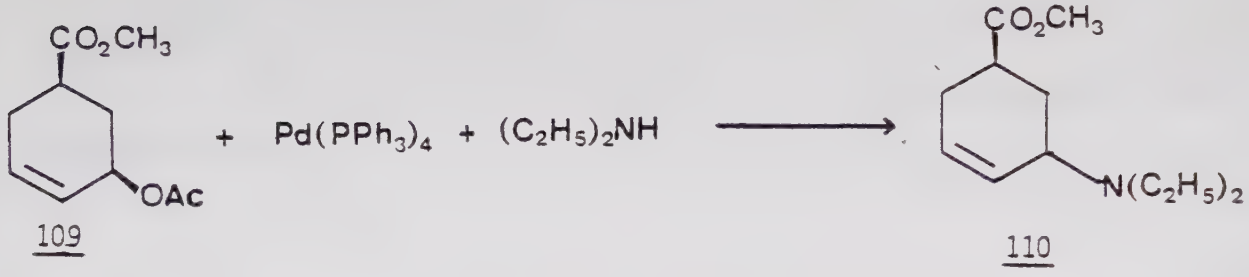
off Res ☐

gated ☐

Date 28 mars 80

Operator .....

Si la rétention totale observée pour la réaction d'alkylation des acétates allyliques ne dépend pas du système catalytique, elle peut dépendre d'autres paramètres que nous avons déjà énumérés, par exemple la nature du nucléophile. A ce titre , nous citerons l'alkylation d'acétates allyliques utilisant des amines (76,103) comme nucléophiles.

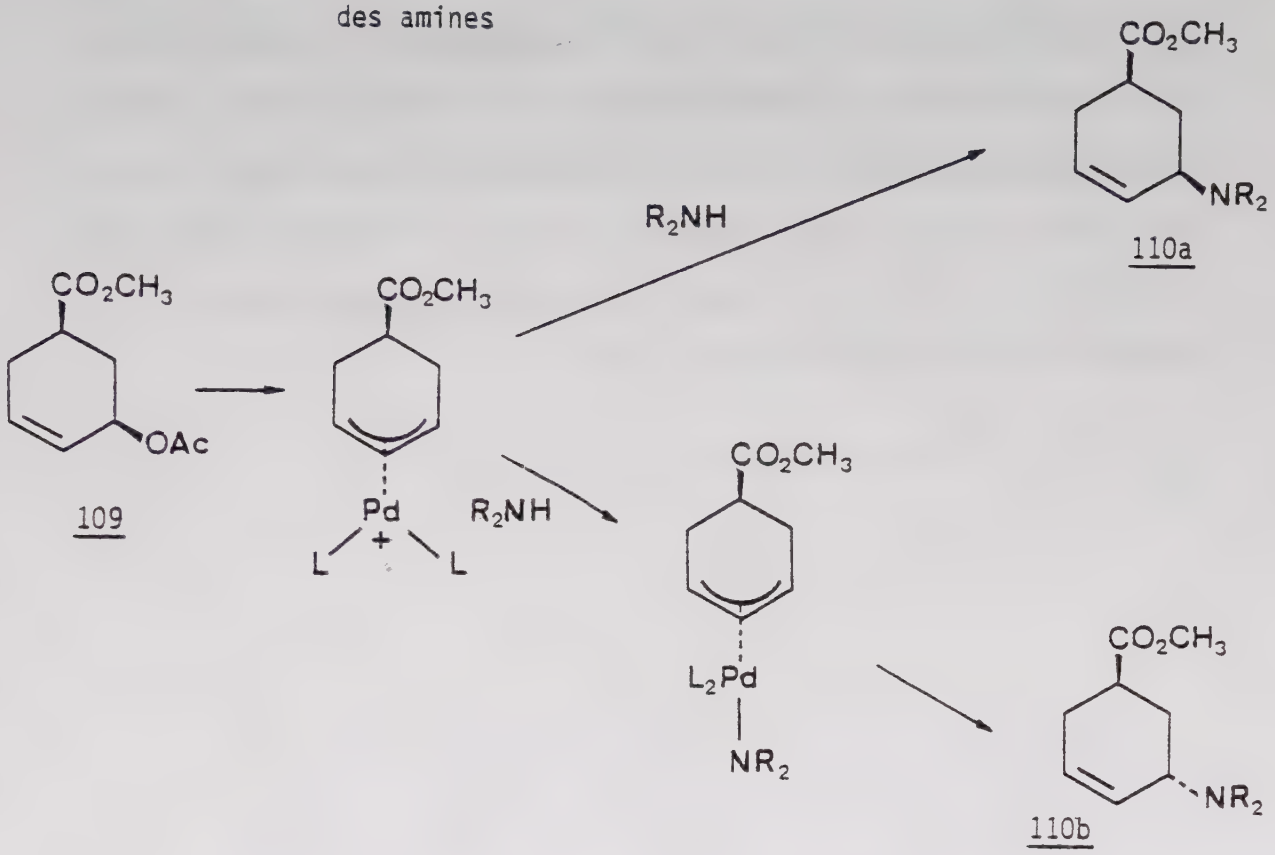



109 110

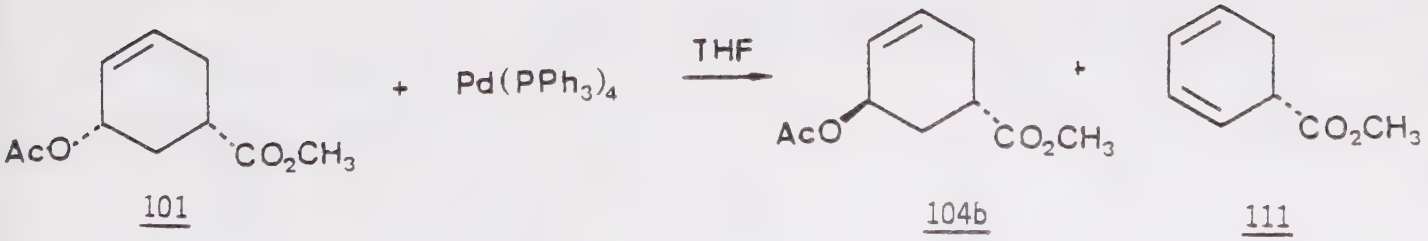
Pour expliquer la mauvaise stéréosélectivité, (obtention d'un mélange cis-trans au départ de 109) un mécanisme (76) est proposé, utilisant une propriété des amines : celle d'être des ligands vis à vis du palladium. L'isomère cis 110a correspondrait à une attaque de l'amine directement sur le carbone contrairement à l'isomère trans 110b pour lequel le nucléophile attaquerait d'abord le métal, cette réaction étant suivie d'une élimination réductrice (Schéma 12 p.88).

Indiquons que cet inconvénient fut contourné par l'emploi de catalyseurs totalement différents de ceux déjà cités. Il s'agit de catalyseurs (76) sur support (silica gel phosphinylé, polystyrène) à base de palladium zérovalent.qui permettent d'obtenir une rétention totale dans ce cas précis (le nucléophile étant une amine).

Schéma 12 : Alkylation catalytique des acétates allyliques avec des amines

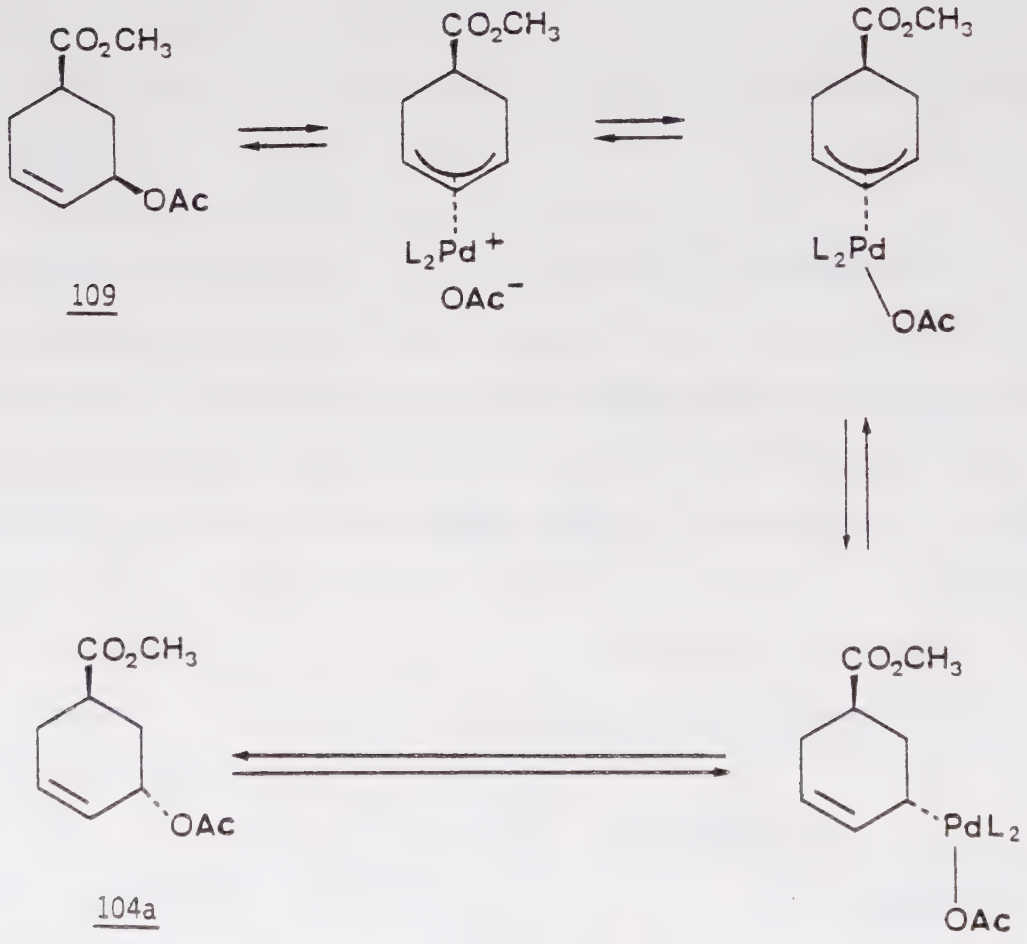



La stéréochimie de la réaction s'explique donc par ce mécanisme et nous pouvons exposer une observation faite avec 101 et 109. En effet, Trost (72) a montré une isomérisation cis-trans (101 — 104b) en présence de tétrakis(triphénylphosphino)palladium. L'isomérisation s'accompagne de la formation d'un sous-produit 111 qui correspond à l'élimination d'acide acétique.




101 104b 111

Cette dernière réaction représente d'ailleurs une méthode utile de synthèse de diènes car après 23 heures, le rendement en diène 111 est de 87 %. Naturellement, plusieurs mécanismes furent proposés pour expliquer l'inversion de configuration (103). Le mécanisme que nous citerons présente la particularité de faire appel à un complexe à liaison σ métal-carbone en tant qu'intermédiaire réactionnel, complexe proche de ceux que nous proposons pour la réaction d'alkylation.




109

104a

En conclusion, il est parfois possible d'isomériser des acétates allyliques avec un complexe de $Pd^0$, l'isomérisation provenant de l'épimérisation du carbone porteur du groupe partant. Un réarrangement des acétates allyliques, par déplacement de la double liaison, est également décrit dans la littérature ; il est réalisable avec des catalyseurs de $Pd^0$ (100d, 104) ou $Pd^{II}$ (105).

Nous avons recherché, si avec nos modèles, une épimérisation du carbone porteur du groupe acétoxy avait lieu. Après 72 heures d'agitation à température ambiante dans le THF en présence de $Pd(dba)_2$ + diop, l'activité optique de l'acétate 35 demeure pratiquement constante ; il n'y a donc pas racémisation avec nos conditions expérimentales .

35 $[\alpha]_D^{22} = -50,2° \pm 0,2°$ (c = 5,8 ; hexane)

35 $[\alpha]_D^{22} = -49,9° \pm 0,2°$ (c = 5,9 ; hexane)

Remarques : 1- Le dosage CPV de 35 avant et après réaction ne montre pas de variation du rapport cis/trans (au départ il est 94/6)

2- 107 (mélange cis/trans 72/28) $[\alpha]_D^{22} = -80,6°$ (c = 10,7 ; hexane)

Nous n'avons pas détecté non plus de produit correspondant à l'élimination d'acide acétique. Par conséquent, il ne saurait y avoir compétition entre les réaction d'élimination et de substitution pour ce cas précis.

5 - Mécanisme réactionnel : compétition $S_N2$ - $S_N'2$

Ces considérations stéréochimiques et la recherche d'un intermédiaire réactionnel nous amènent à développer notre étude de mécanisme, représentée dans le Tableau XV . Comme nous l'indiquons dans ce tableau, le mécanisme des étapes intermédiaires est constitué de réactions $S_N2$ et $S_N'2$. Les produits obtenus, 98 et 99, tous deux cis, sont énantiomères donc difficiles à identifier par les techniques classiques d'analyse. Pour contourner cette difficulté, nous avons utilisé l'acétate de cis-carveyle deutérié 112(106), obtenu par réduction de la carvone avec $LiAlD_4$ puis acétylation. La réduction fournit uniquement l'acétate contenant le deutérium en position α. En effet, aucun signal correspondant à celui-ci n'est aperçu en RMN $^1H$ et, par conséquent, sa position est connue avec précision. Le proton γ apparaît, par contre, clairement dans le spectre de 112.

Dans le tableau XVI , on constate que l'alkylation de 112 par l'anion du malonate de méthyle conduit à des produits 116 et 117 énantiomères au deutérium près.

La formation des intermédiaires réactionnels 113 et 115 serait la conséquence du caractère nucléophile bien connu du palladium au degré d'oxydation zéro. Les complexes 113 et 115 résulteraient d'une substitution nucléophile anti par rapport au groupe partant (le groupe OAc) suivant une réaction $S_N2$ ou $S_N'2$

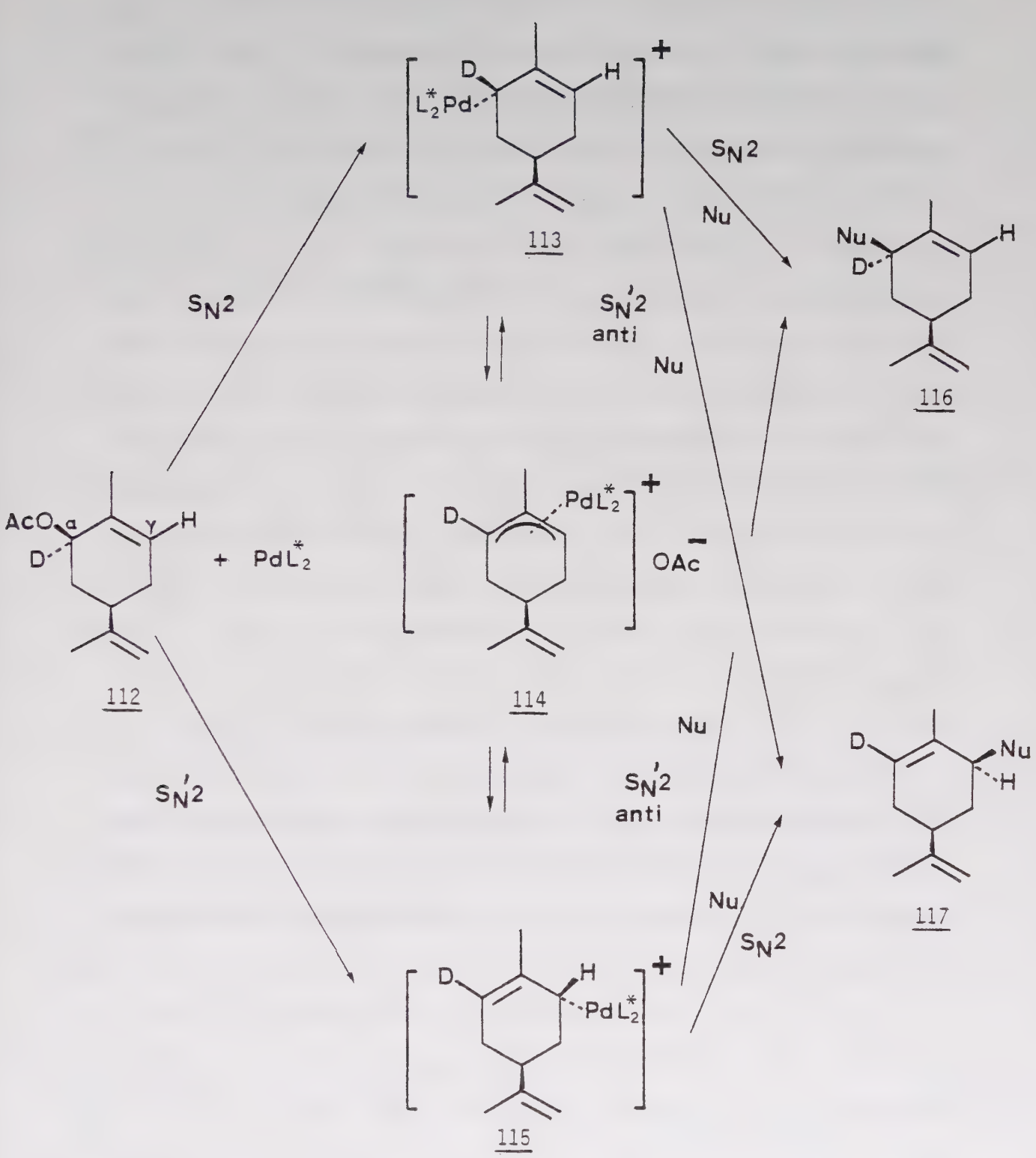
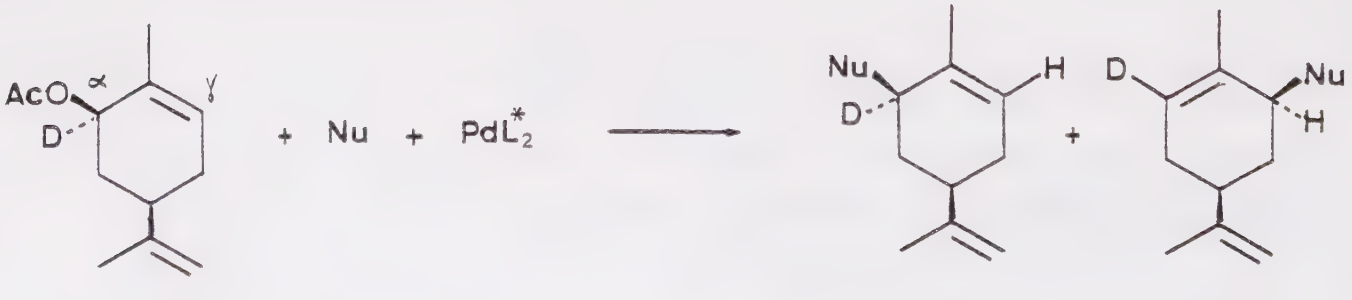



Tableau XVI : Mécanisme de l'alkylation catalytique de l'acétate de cis-carveyle deutérié

Pour appuyer cette proposition, nous énoncerons plusieurs constatations Remarquons d'abord que la gène stérique provoquée par le groupe acétoxy défavorise l'attaque syn par $PdL_2$ au profit de l'attaque anti, thermodynamiquement plus favorable. Cette substitution en anti avec inversion de configuration s'accorde bien avec la stéréochimie globale de la réaction si on admet une nouvelle inversion de configuration dans la deuxième étape. Cette dernière hypothèse est très vraisemblable car des auteurs dont Trost (91,107) ont montré que le nucléophile attaquait en anti par rapport au palladium dans les complexes π-allyliques cationiques isolés. La rétention globale de la réaction catalytique impliquerait donc une double inversion de configuration ; l'intervention d'une réaction $S_N'2$ est plausible, elle est soutenue par des études mécanistiques (108) traitant notamment de l'addition oxydante d'halogénures benzyliques avec des complexes de $Pd^o$. Quelle que soit la nature de l'intermédiaire réactionnel, π-allylique ou cationique à liaison σ métal-carbone, l'attaque nucléophile anti par rapport au métal est nécessaire et fortement probable (91,107).

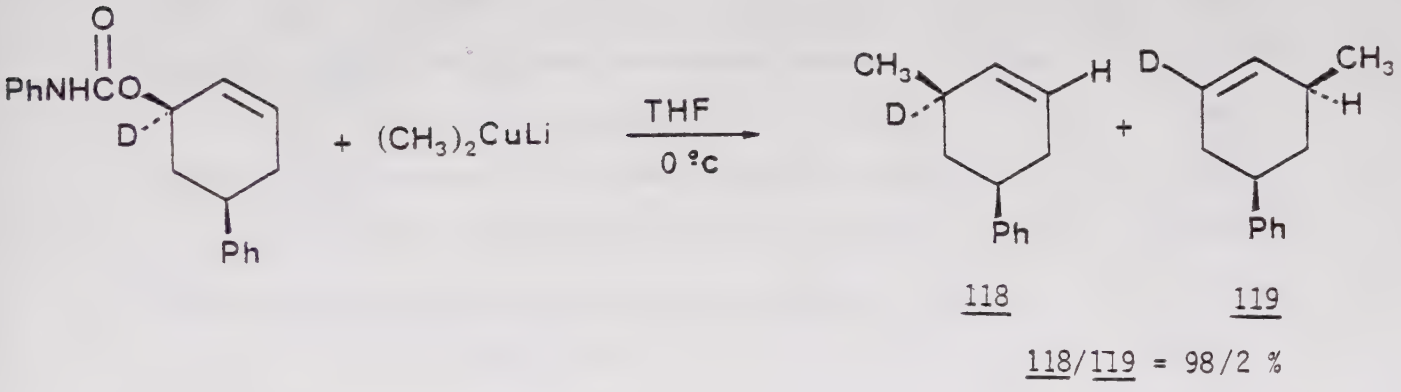
Avec l'acétate deutérié 112, nous pensions pouvoir déterminer le rapport des produits d'alkylation 116 et 117 et donc le rapport α/γ des substitutions $S_N2$ ou $S_N'2$. Nous aurions ainsi une explication concernant la différence d'activité optique obtenue avec des catalyseurs énantiomères.




112 116 117

Nu = $\bar{C}H(CO_2CH_3)_2$

La technique RMN du proton représente une bonne méthode pour calculer ce rapport $\alpha/\gamma$ (116/117) en utilisant des phosphines achirales ou chirales comme ligands. L'effet isotopique primaire du deutérium doit être nul puisqu'il n'intervient pas dans la réaction. D'ailleurs, cette méthode fut déjà utilisée pour discuter du mécanisme de la conversion de carbonates ou d'acétates allyliques cycliques en oléfines (106,109) par des agents d'alkylation organométalliques.




118 119

118/119 = 98/2 %

Les auteurs précisent que les résultats sont déterminés sans tenir compte des erreurs expérimentales (en particulier dans l'intégration des signaux). Certains indiquent même (109b) l'existence d'une erreur systématique dans la détermination de la distribution du deutérium. Pour ce qui nous concerne, les mesures RMN sont effectuées avec un temps d'attente $D_3$ de 20 sec. et 10 accumulations. Cela nous permettait d'avoir une relaxation importante nécessaire pour éliminer le couplage proton-deutérium et pour une bonne distinction de l'intensité relative d'un signal par rapport à un autre. De plus, les courbes intégrées ont des formes arrondies donnant ainsi de meilleurs résultats avec un appareil à transformée de Fourier.

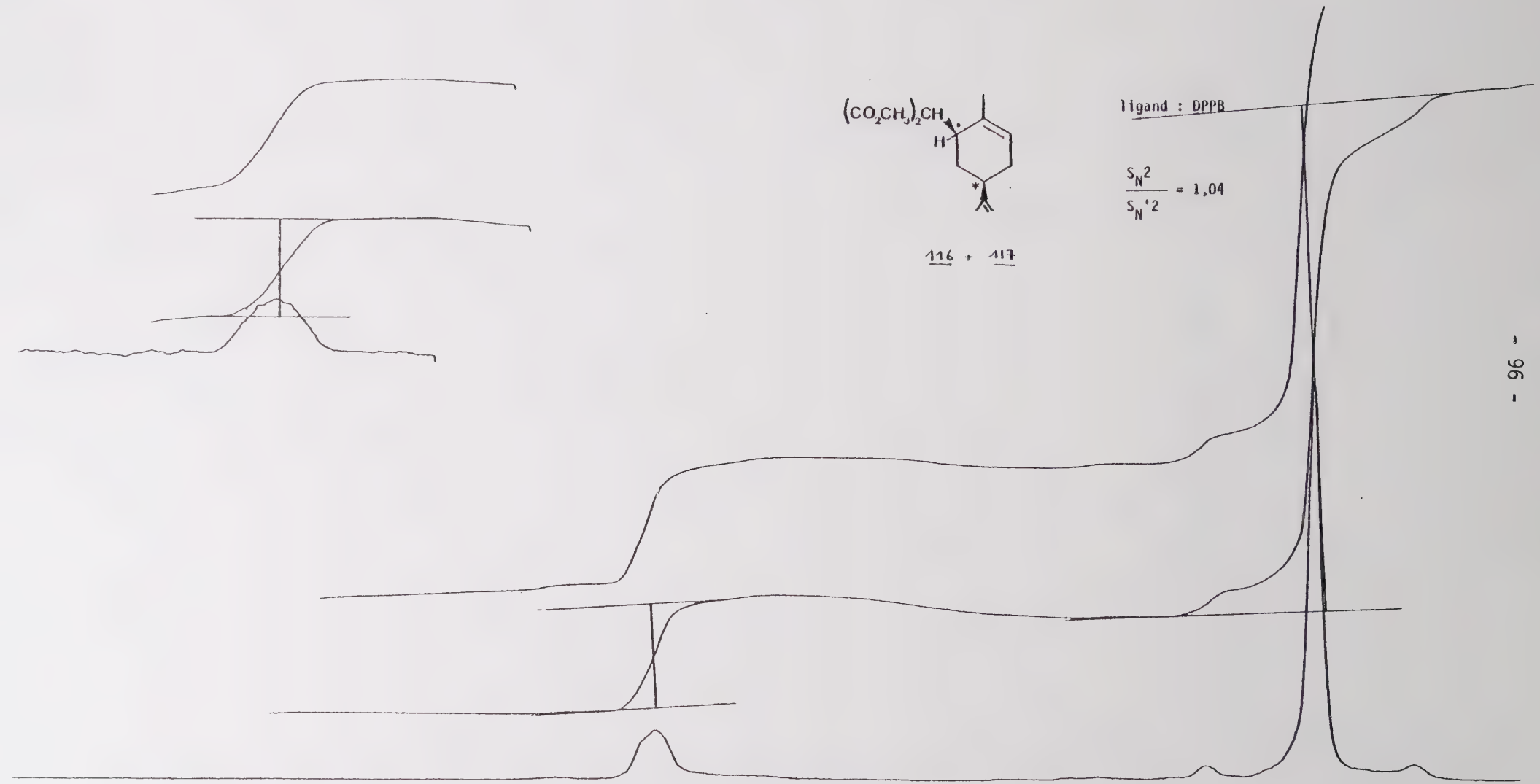
L'alkylation de 112 par l'anion sodé du malonate de méthyle est rapportée dans le tableau XVII. Le rapport $\alpha/\gamma$ est calculé en utilisant l'intégration de deux signaux (voir spectres) qui correspondent respectivement au proton porté par le carbone lié au nucléophile (attaque $S_N'2$) et au proton porté par le carbone $sp^2$ (attaque $S_N2$).

Tableau XVII: Alkylation de l'acétate deutérié de cis-carveyle 112 par l'anion du malonate de méthyle.

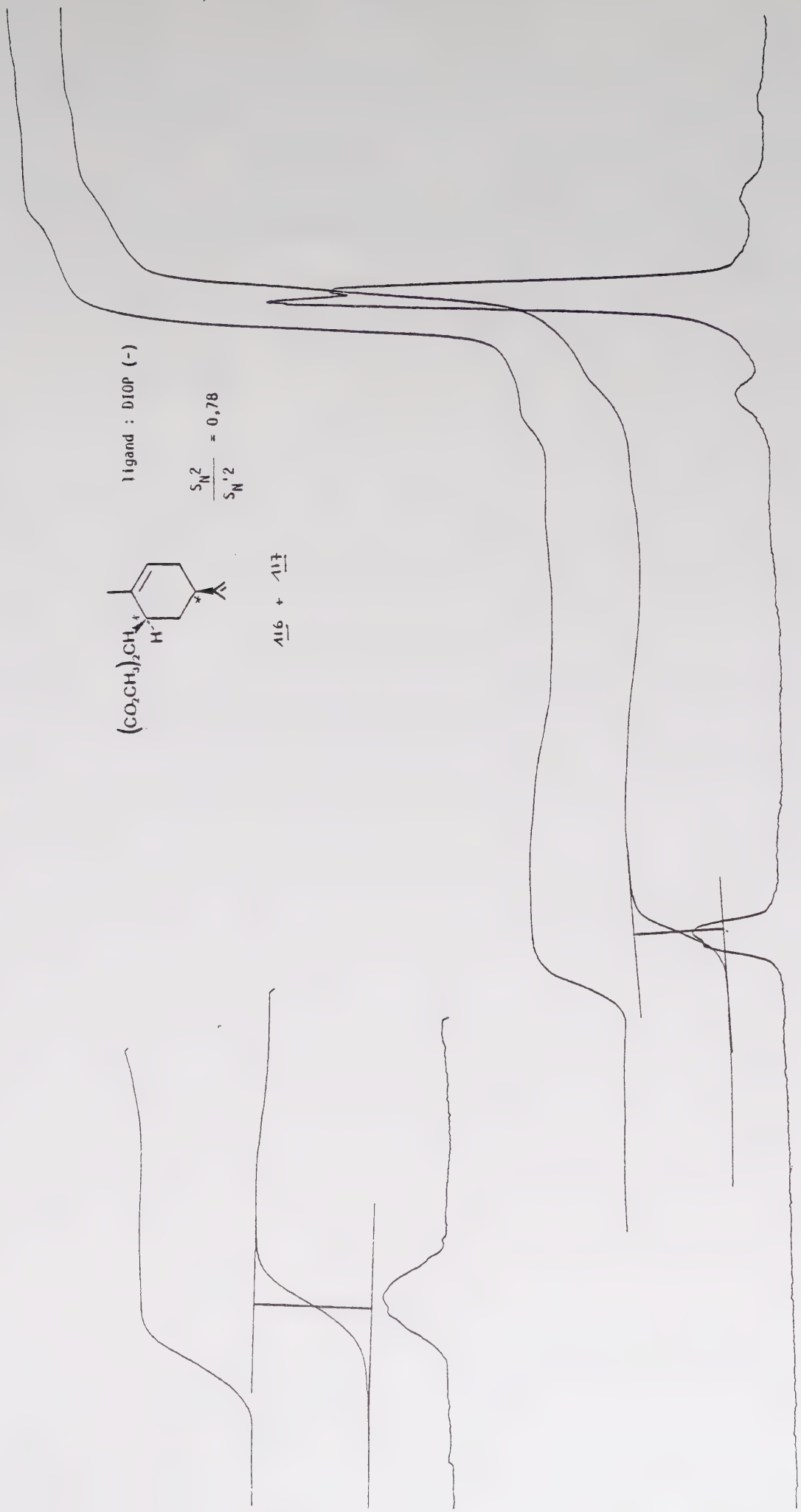
| Ligand | Rendement 116+117 (%) | $\frac{\alpha}{\gamma} = \frac{S_N2}{S_N'2}$ | $(\alpha)_D^{22}$ , hexane | e.e. (%) |
|---|---|---|---|---|
| DPPB | 83 | 1,04 ± 0,01 | - 0,32° ± 0,02° (c=6,5) | 2 |
| DIOP(-) | 68 | 0,78 ± 0,01 | + 1,31° ± 0,02° (c=7,2) | 12 |
| DIOP(+) | 84 | 1,56 ± 0,02 | - 2,66° ± 0,02° (c=7,5) | 22 |

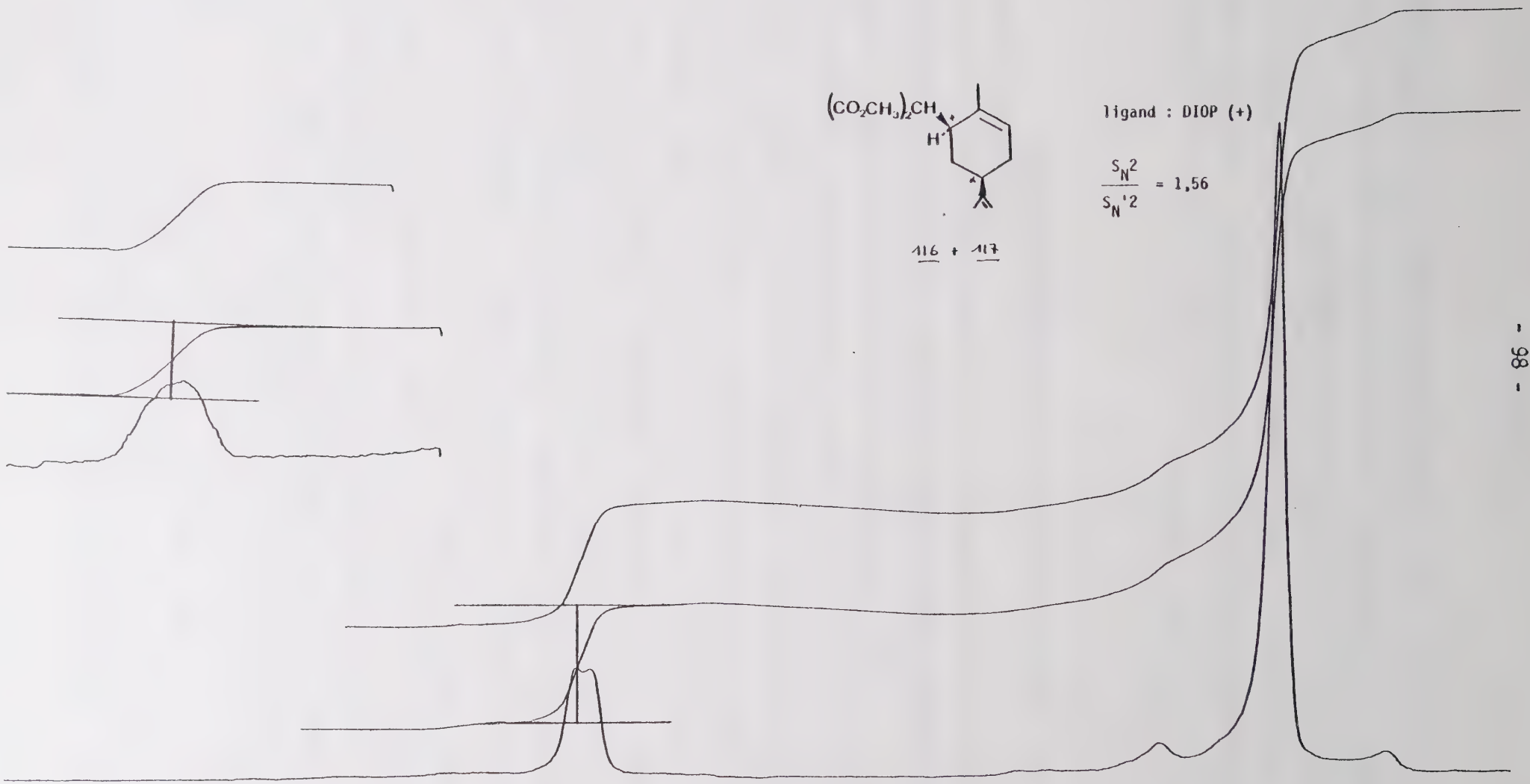
Avec des phosphines chirales, les intermédiaires 113 et 115 sont diastéréoisomères, ce qui explique des rapports $\alpha/\gamma$ différents de l'unité. Mais avec la phosphine achirale telle que la DPPB, les intermédiaires réactionnels sont énantiomères. Pour interpréter le rapport $\alpha/\gamma$ obtenu (1,04), il est nécessaire de recourir à la solution proposée au paragraphe III-3, à savoir des vitesses de formation des intermédiaires énantiomères différentes et donc des proportions inégales de 113 et 115.

Nous remarquons également que le calcul de $\alpha/\gamma$ permet d'évaluer la pureté énantiomérique du produit d'alkylation, en considérant toutefois 116 et 117 énantiomères (pas d'effet isotopique du deutérium) sur le pouvoir rotatoire. Cette valeur est aussi en corrélation avec la rotation optique mesurée expérimentalement.




116 + 117


ligand : DIOP (-)
$\frac{S_N^2}{S_N'^2} = 0,78$
116 + 117
$(CO_2CH_3)_2CH$
H


$(CO_2CH_3)_2CH$
H
ligand : DIOP (+)
$\frac{S_N2}{S_N'2}$ = 1,56
116 + 117

Ainsi l'intervention conjointe des mécanismes $S_N2$ et $S_N'2$ apportent une explication concernant les activités optiques différentes en valeur absolue, obtenues avec des catalyseurs énantiomères.

La recherche de l'induction asymétrique créée par un ligand chiral dans la réaction d'alkylation d'acétates allyliques, constitue le thème de notre prochain paragraphe.

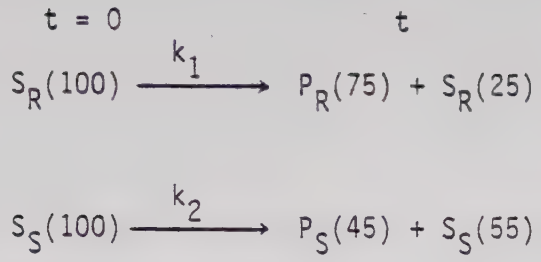
## 6 - Induction asymétrique avec des phosphines chirales

La substitution des acétates allyliques que nous étudions est une réaction catalytique. L'emploi de phosphines chirales comme ligands permet en principe, d'obtenir des molécules optiquement actives. Trost(87) indique des inductions asymétriques encourageantes mais, avant d'exposer ses résultats et ceux concernant nos modèles, il convient de s'assurer que la réaction est effectivement une synthèse asymétrique.

Jusqu'à présent et quel que soit le système catalytique, aucune démonstration ne fut proposée et théoriquement plusieurs solutions sont envisageables. La synthèse asymétrique, la conversion asymétrique, le dédoublement optique représentent les trois voies d'accès aux molécules optiquement actives. Pour mieux les considérer, nous présentons deux schémas cinétiques généraux.

Dans tous les cas, le substrat est considéré racémique. Pour illustrer la discussion, nous avons pris des exemples numériques arbitraires. Les chiffres indiqués représentent le nombre de moles au temps t = 0 et au temps t (S = Substrat, P = Produit)

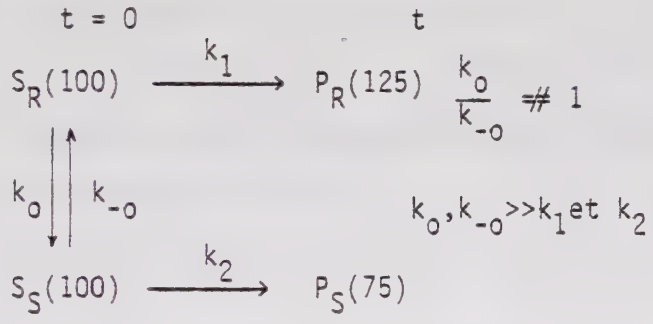
Dédoublement




puretés optiques de S et P

| e.e. \ t | t = 0 | t |
|---|---|---|
| S | 0 | 3/8 |
| P | 0 | 1/4 |

Conversion asymétrique



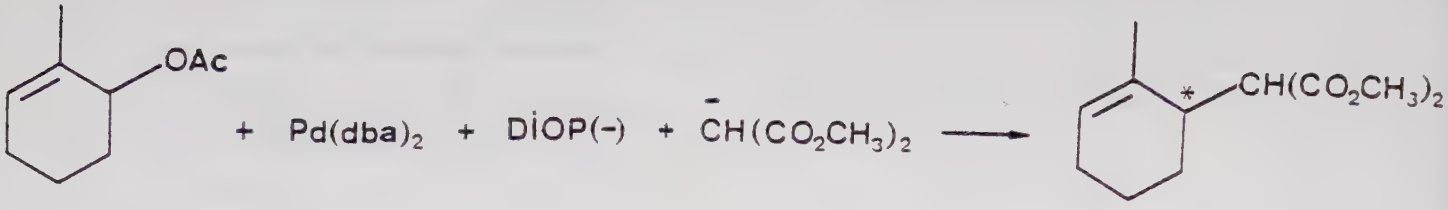

puretés optiques de S et P

| e.e. \ t | t = 0 | t |
|---|---|---|
| S | 0 | 0 |
| P | 0 | 1/4 |

Ces schémas débouchent sur plusieurs conclusions évidentes. Tout d'abord, c'est l'équilibre rapide existant entre les deux antipodes qui permet de différencier la conversion asymétrique du dédoublement. D'autre part, la pureté optique du substrat au temps t est nulle dans le cas d'une conversion asymétrique. C'est une fonction du degré d'avancement de la réaction dans le cas d'un dédoublement partiel. La pureté optique du produit est constante et ne dépend pas du degré d'avancement lorsqu'il s'agit d'une conversion asymétrique (et bien sûr aussi d'une synthèse asymétrique). Et de même que pour celle du substrat, elle dépend du degré d'avancement quand on réalise un dédoublement.

Pour mettre en évidence quel type de schéma emprunte la réaction d'alkylation, nous avons utilisé l'acétoxy-2 méthyl-1 cyclohexène 34

sur lequel nous avons effectué une réaction incomplète.




34 43

| Malonate/acétate 34 | Rendement (%) 43 | $[\alpha]_D^{22}$ (hexane) (acétate restant) | $[\alpha]_D^{22}$ (hexane) (produit) |
|---|---|---|---|
| 1,4 | 66 | - | + 0,69° ± 0,01° (c=10,4) |
| 0,6 | 36 | + 0,35° ± 0,01° (c=9,1) | + 0,69° ± 0,01° (c=9,1) |

Nous constatons que le pouvoir rotatoire du produit 43 demeure inchangé. Celui de l'acétate 34 est proche de zéro. En fait, nous pouvons accéder à un ordre de grandeur de la pureté énantiomérique de 34 car nous l'avons déjà utilisé optiquement actif ($[\alpha]_D^{22}$ = + 40,7°, c = 10,1 ; hexane ; pureté énantiomérique = 20 % déterminée par dosage RMN avec Eu(facam)$_3$). Pour $[\alpha]_D^{22}$ = + 0,35°, ce calcul conduit à une pureté énantiomérique de 0,2 % et un pouvoir rotatoire maximum pour 34 de 203,5°. Il apparait donc raisonnable de considérer la pureté énantiomérique de l'acétate restant comme pratiquement nulle. L'hypothèse du dédoublement devient donc fortuite. Pour éliminer l'éventualité d'une conversion asymétrique, il faut montrer qu'aucune racémisation n'est observée avec l'acétate 34 optiquement actif et le système catalytique (résultat déjà montré

à propos de l'acétate de cis-carveyle 35.

34

$(\alpha)_D^{22}$ = + 40,7° ± 0,1° (c=10,1 ; hexane)  $(\alpha)_D^{22}$ = + 36,8° ± 0,1° (c=10,0 ; hexane)

Après 48 heures d'agitation, extraction à l'éther et distillation au four à boule, l'acétate 34 ne se racémise pas de manière appréciable dans les conditions de la réaction. Le taux de racémisation peut être estimé inférieur à 10 %.

L'alkylation d'acétates allyliques catalysée par un complexe de $Pd^0$ en présence de phosphines chirales, constitue donc bien une synthèse asymétrique . En effet, le dédoublement partiel et la conversion asymétrique se trouvent éliminés sans ambiguité.

Par conséquent, et avec des phosphines chirales, il devrait être possible de développer des catalyseurs asymétriques du palladium efficaces. Récemment (87) , des puretés énantiomériques élevées furent rapportées (Tableau XVIII p.103).

Trost a déterminé la pureté énantiomérique de 122 par dosage RMN avec un réactif de déplacement chimique.

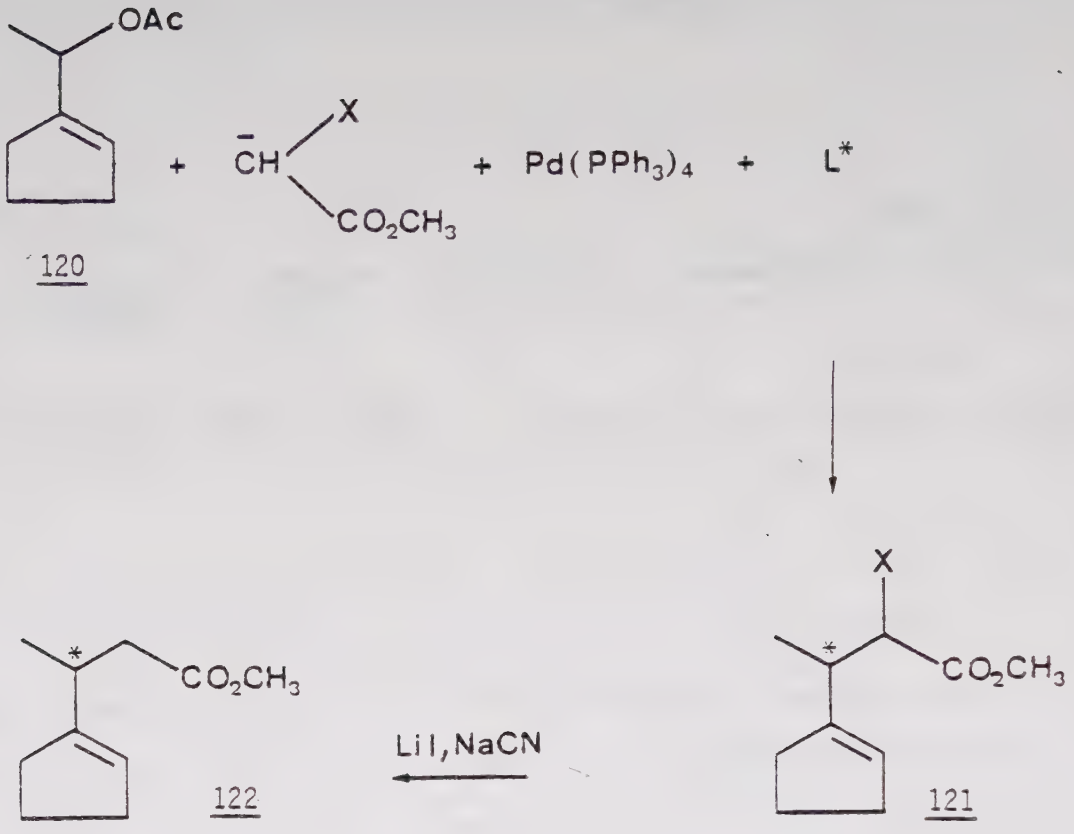
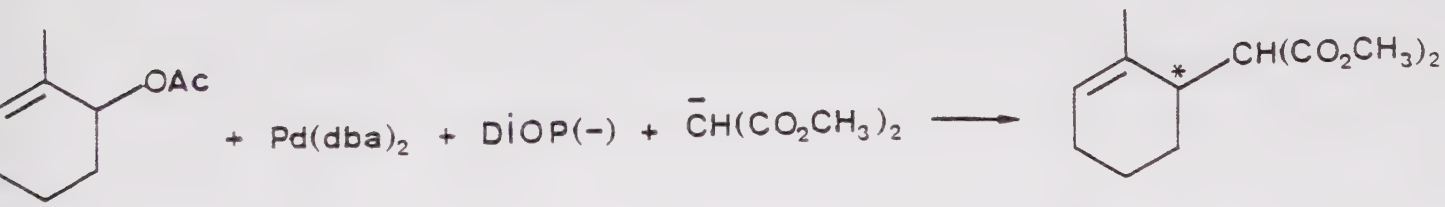



Tableau XVIII: Catalyse asymétrique par des complexes chiraux du palladium

| L | X | Solvant | Rendement 122 (%) | Pureté énantiomérique 122 (%) |
|---|---|---|---|---|
| (+) DIOP | $CO_2CH_3$ | DME | 94 | 21 |
| (+) DIOP | " | THF | 60 | 37 |
| (+) DIOP | " | DME | 74 | 38 |
| (-) DIPAMP | " | DME | 87 | 16 |
| (+) CAMPHOS | " | DME | 80 | 37 |
| (+) CAMPHOS | $SO_2Ph$ | DME | 78 | 39 |
| (+) DIOP | " | DME | 87 | 46 |

Un catalyseur constitué uniquement par le métal et la phosphine chirale multiplie par deux le rendement optique (ligne 3 du tableau XVIII). Celui-ci est augmenté lorsque les nucléophiles sont encombrants ($X=SO_2Ph$); on remarquera aussi l'importance du solvant et de la nature de la phosphine. De même, la température influe sur la pureté optique. C'est ce que nous avons pu vérifier avec notre système catalytique. L'activité optique croît lorsque la température décroît (89), contrairement au rendement chimique. Cette constatation fait apparaître à nouveau l'intérêt du catalyseur étudié au dépend d'autres tel que le tétrakis(triphénylphosphino)palladium qui nécessite le reflux du THF ainsi qu'une quantité importante de phosphine (10 % par rapport au substrat). Nous avons observé que le rendement optique ne dépend pas de la quantité de phosphine présente dans le milieu. En effet, le pouvoir rotatoire ne change pas lorsque le rapport Pd/Phosphine varie entre un et deux.

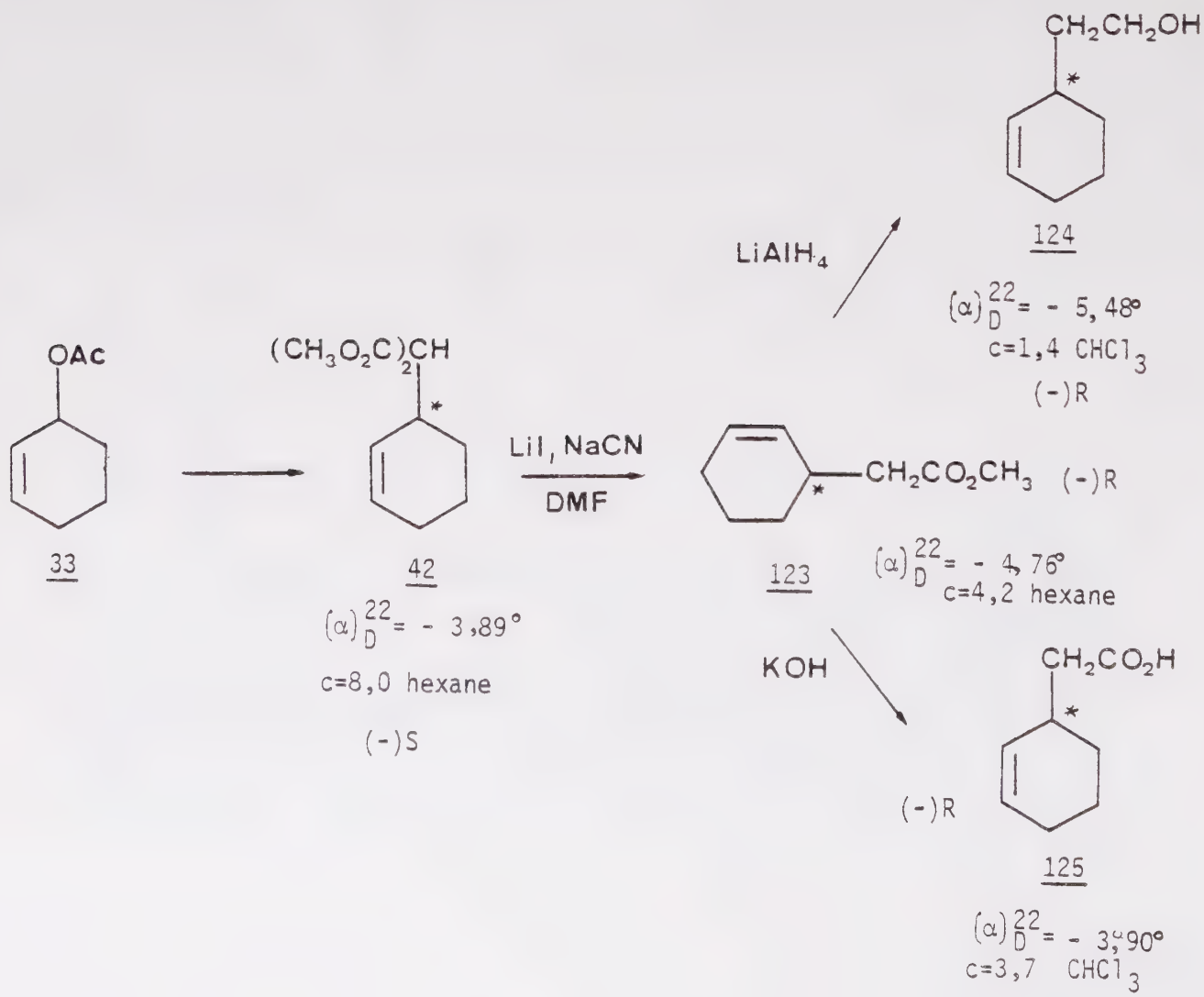



34 43

| Température (°C) | 0 | 20 | 40 | 68 |
|---|---|---|---|---|
| Rendement chimique 43 (%) | 11 | 66 | 68 | 72 |
| $(\alpha)_D^{22}$, hexane | +0,95° ± 0,03° (c=4,0) | +0,69° ± 0,01° (c=10,4) | +0,50° ± 0,01° (c=16,9) | +0,40° ± 0,01° (c=10,4) |

L'examen des puretés énantiomériques rapportées dans la littérature, et pour lesquelles peu de travaux furent effectuées, nous conduit à évaluer l'induction asymétrique que nous obtenons avec nos modèles. Les conditions opératoires sont celles que nous avons toujours utilisées à savoir, la (+)DIOP comme phosphine chirale, l'anion du malonate de méthyle et le THF comme solvant à température ambiante.

Pour déterminer la pureté optique du produit d'alkylation 42 de l'acétoxy-2 cyclohexène-1 33, nous avons eu recours à des réactions chimiques qui aboutissent à des produits dont les pouvoirs rotatoires sont connus dans la littérature. 42 est decarbométhoxylé (110) par de l'iodure de lithium aqueux et du cyanure de sodium dans le DMF puis réduit en alcool 124 (111) par l'hydrure de lithium et d'aluminium. Cette méthode nous a aussi permis d'établir la configuration absolue de 42.



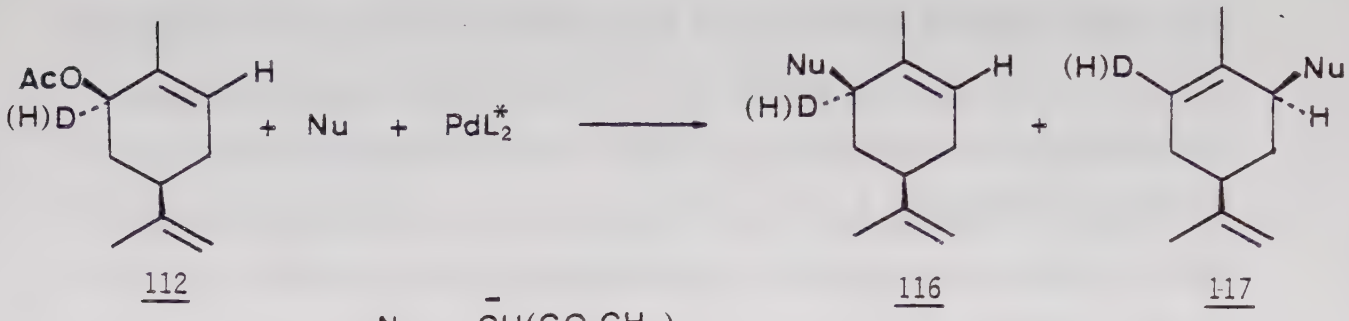
La pureté optique de 124 est 84 % lorsque $(\alpha)_D^{22}$ = 71,7°($CHCl_3$, c=1,02) et sa configuration absolue est S (111). Dans notre cas, elle est donc de 6,4 % et si l'on considère que les réactions chimiques ne génèrent aucune perte d'activité optique, la pureté énantiomérique du produit d'alkylation 42 correspond à 6,4 %. D'autre part, ces réactions ne concernent pas le carbone asymétrique de la molécule et ainsi, on accède à la configuration absolue de 42 qui est (-)S.

Il est possible de calculer la pureté énantiomérique de 42 par une autre méthode. Nous avons préparé l'acide 125 ($(\alpha)_D^{22}$= - 3,9°; c=3,7 ; $CHCl_3$) par saponification de 123. Son activité optique maximale et sa configuration absolue sont connues (111) ($(\alpha)_D^{25}$ = + 65° ; c=2,66 ; $CHCl_3$ pour le (+) S). Nous obtenons ainsi pour 125 une pureté énantiomérique de 6,0 % (chiffre comparable à celui déjà trouvé) qui représente également celle de 42. Cette méthode permet aussi d'accéder à la configuration absolue de 42 qui est (-) S.

Quant à la pureté énantiomérique du produit d'alkylation de l'acétate de cis-carveyle 35 par l'anion malonate, elle fut calculée grâce à l'évaluation relative des produits deutériés 116 et 117 (tableau XVI p.92 ). C'est avec la (+) DIOP que les résultats sont les meilleurs, e.e. = 22 %. (voir p.95 ). Les résultats expérimentaux peuvent être situés par rapport à la courbe mathématique théorique de la pureté énantiomérique

$$\frac{|116 - 117|}{116 + 117}$$

Courbe représentative théorique de la pureté énantiomérique des produits d'alkylation 116 et 117 en fonction du rapport $S_N2/S_N'2$

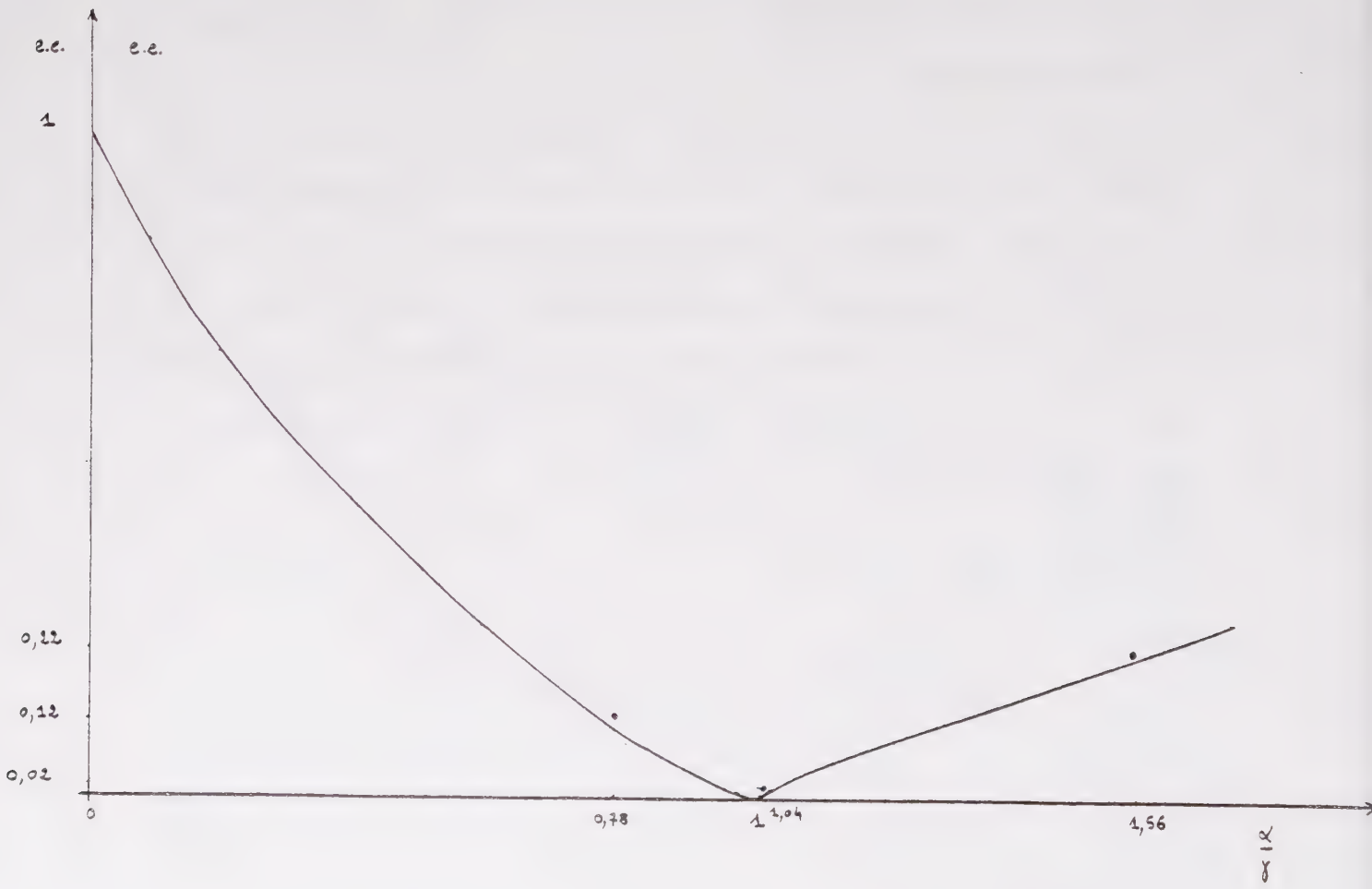



112 116 117

$Nu = \bar{C}H(CO_2CH_3)_2$

$$e.e. = \frac{|116 - 117|}{116 + 117} = \frac{|\alpha - \gamma|}{|\alpha + \gamma|} \qquad 0 \leqslant \frac{\alpha}{\gamma} \leqslant 1 \quad e.e. = \frac{1 - \frac{\alpha}{\gamma}}{1 + \frac{\alpha}{\gamma}}$$

$$\frac{\alpha}{\gamma} \geqslant 1 \quad e.e. = \frac{\frac{\alpha}{\gamma} - 1}{\frac{\alpha}{\gamma} + 1}$$



## 7 - Conclusion

Cette partie de notre travail consacrée à l'étude du mécanisme fait ressurgir des complexités jusque là insoupçonnées. Nos principaux résultats, qui sont décrits dans une publication (112) nous ont permis de mieux comprendre la réaction d'alkylation des acétates allyliques sans toutefois établir le mécanisme exact de cette réaction. Les interprétations mécanistiques demeurent incomplètes ou parfois uniquement fondées sur des hypothèses suggérées par quelques faits expérimentaux. Il semble certain que le chemin réactionnel dépende beaucoup du système chimique mis en jeu, du précurseur du catalyseur et de la nature des nucléophiles. Des conclusions générales sont donc impossibles à donner.

Si la stéréosélectivité de cette réaction est indéniable, savoir orienter la substitution vers un mécanisme $S_N2$ ou $S_N'2$ reste hasardeux. L'intermédiaire réactionnel que nous proposons, représenté par un complexe cationique à liaison $\sigma$ métal-carbone, explique de nombreux résultats stéréochimiques. Il doit permettre d'entrevoir sous un nouvel aspect des contrôles de régio et stéréosélectivités, et par voie de conséquence, de certaines inductions asymétriques.

# PROJETS

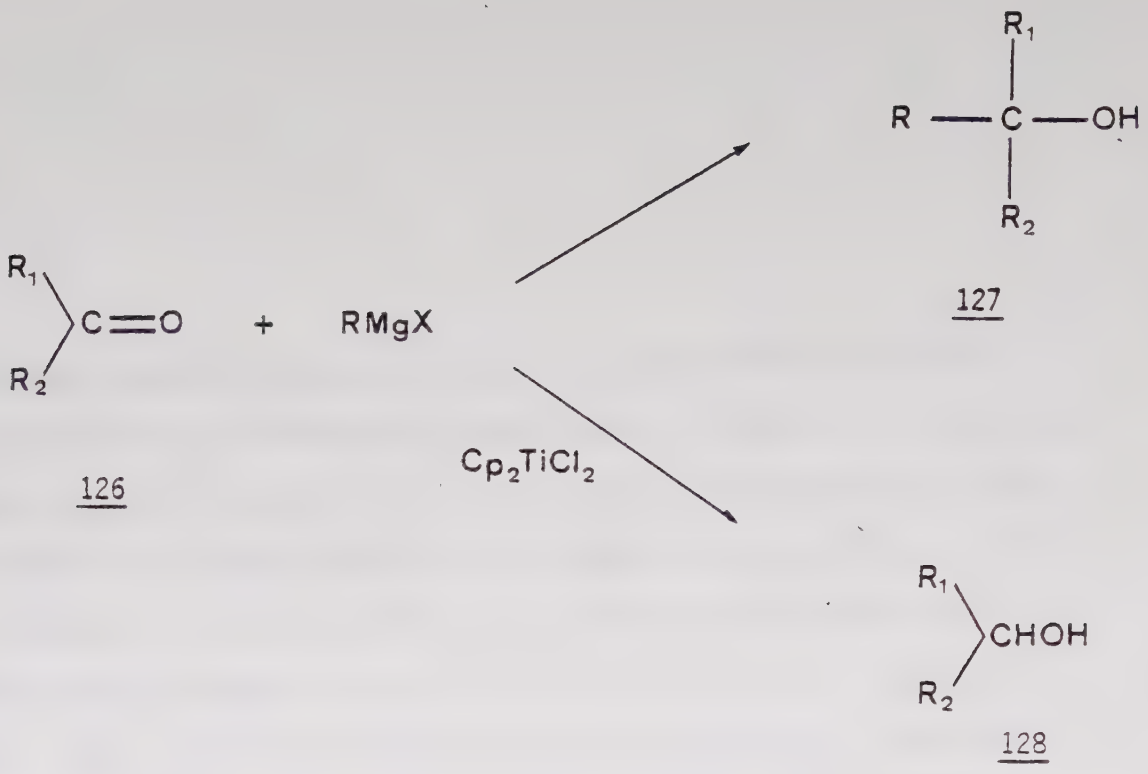
# ET

# CONCLUSION GENERALE

Les études synthétiques et stéréochimiques que nous avons abordées concernant la réaction de substitution des acétates allyliques conduisent à des résultats qui devraient être exploitables. Plusieurs domaines de la chimie sont concernés, en particulier, celui de la synthèse.

L'élaboration de molécules par des méthodes jusque là longues et difficiles peut tirer partie de la réaction que nous venons d'étudier grâce à la gamme de nucléophiles maintenant à notre disposition. Comme nous l'avons déjà écrit, des phéromones, des constituants d'huiles essentielles sont préparés suivant ce type de réactions. Une seconde retombée de nos recherches est représentée par la synthèse aisée d'un certain nombre de molécules ou synthons utilisables dans d'autres réactions. Nous pensons notamment aux dérivés du cyclopentadiène.

Le cyclopentadiène tient une place extrêmement importante dans la chimie organométallique et en particulier, dans la catalyse homogène. Les cyclopentadiènes substitués peuvent être, selon les substituants, des ligands donnant des propriétés spécifiques au catalyseur. La réduction d'oléfines prochirales (113) par un hydrure d'aluminium et de lithium et un complexe de Ti IV contenant un ligand cyclopentadiényle monosubstitué chiral conduit au produit d'hydrogénation optiquement actif, les inductions asymétriques ne dépassant pas actuellement 15 %. Mais, c'est surtout la réduction de cétones ou d'aldéhydes (114) en présence d'un réactif de Grignard et des mêmes complexes de titane qui semble ouvrir de nouveaux horizons pour la synthèse d'alcools optiquement actifs.




En présence de quantités catalytiques de $CpTiCl_2$, c'est le mélange d'alcools racémiques (127 + 128) qui est formé. Avec des cyclopentadiènes optiquement actifs, il devrait être possible de développer cette réaction vers la synthèse d'alcools optiquement actifs d'un des deux isomères. Or, jusqu'à présent, les cyclopentadiènes chiraux sont rares (81). Notre travail a permis de synthétiser des dérivés cyclopentadiéniques avec des rendements chimiques intéressants. Le Cp-myrtényle, le Cp-limonényle mais aussi l'indène-limonényle et l'indène-myrtényle sont des ligands chiraux utilisables pour ce genre de réaction. D'autre part, nous cherchons s'il est possible de substituer à nouveau le noyau cyclopentadiène de ces dérivés ou de former d'autres cyclopentadiènes chiraux à partir d'acétates allyliques nouveaux. Il sera également nécessaire de maitriser la synthèse des complexes de titane correspondant, les premiers essais ont montré que l'isolement et la purification de ceux-ci se révèlent délicats.

Enfin, la stéréochimie de la réaction de substitution des acétates allyliques est connue pour les nucléophiles mous grâce aux travaux de

Trost (80). Par contre, la sélectivité et donc le mécanisme réactionnel reste à vérifier avec les anions plus durs tels que ceux dérivant des cétones. Il faudrait savoir aussi éliminer les réactions secondaires qu'il créent afin d'améliorer les rendements chimiques.

Notre travail a permis d'étendre le champ d'application de la réaction de substitution des acétates allyliques catalysée par des complexes de palladium zérovalent.

L'étude de la réactivité de nouveaux complexes π-allyliques ne s'est pas montrée aussi positive qu'on pouvait l'espérer. En effet, l'insertion régiosélective des diènes-1,3 dans des complexes π-allyliques permet de fonctionnaliser ceux-ci. Mais, leur alkylation par l'anion du malonate de méthyle qui n'est pas, elle, régiosélective, rend difficile son emploi en synthèse. Toutefois, nous avons montré que des alcanes substitués par des groupes organiques variés sont obtenus par hydrogénation totale de ces complexes.

Cette meilleure connaissance des complexes π-allyliques, catalyseurs potentiels (15) ou intermédiaires de systèmes catalytiques (66) nous a dirigé naturellement vers la catalyse homogène.

La gamme des nucléophiles réagissant avec les acétates allyliques et catalysés par un complexe de palladium était retreinte. Une charge délocalisée et un pKa proche de 14 constituaient les limites des réactifs utilisables. Notre étude a permis une grande diversification de ces agents alkylants. Nous avons établi que des anions relativement "durs" (énolates de lithium, anion pentadiényle) réagissaient avec les

acétates allyliques. Des réactifs comme le diéthylphosphonoacétate d'éthyle permettent d'aboutir à des molécules utilisables pour d'autres réactions chimiques. La synthèse de nouveaux cyclopentadiènes et d'indène monosubstitués chiraux constitue une autre application pratique de la réaction d'allylation catalytique. Ces nouveaux produits sont des ligands possibles pour de nombreux complexes. On peut, par exemple, envisager la synthèse de complexes chiraux du titane, catalyseurs d'hydrogénation asymétrique des cétones (114). Nous nous sommes, d'autre part, efforcés d'améliorer le mode opératoire de la réaction catalytique. La quantité minime de diphosphines (rapport 1:1 avec le métal) facilite la purification des produits de synthèse. Nous avons montré que la température ambiante est suffisante pour que le système catalytique soit efficace dans de nombreuses réactions. Nous évitons ainsi la pyrolyse du substrat et la formation compétitive de diène par élimination d'acide acétique. Par contre, il reste à améliorer dans certains cas les rendements chimiques en limitant l'attaque nucléophile sur le carbonyle du groupe acétoxy qui conduit à la formation de l'alcool allylique correspondant non réactif.

Les inductions asymétriques créées par des phosphines chirales nous ont conduit à l'élaboration d'un mécanisme. Nous proposons de considérer que la réaction s'effectue sur un intermédiaire réactionnel à liaison $\sigma$ différenciant ses sites de substitution, contrairement au complexe $\pi$-allylique correspondant. Les réactions de substitution nucléophile, du type $S_N2$, que nous indiquons expliquent la rétention de la stéréochimie. Cependant, ce mécanisme fut élaboré à partir des résultats obtenus avec un anion "mou", dérivant du malonate de méthyle ou du cyclopentadiène. Il reste à démontrer la stéréochimie dans le cas d'un anion plus "dur" comme l'énolate lithié de cétone.

En conclusion, l'ensemble de nos recherches a permis de mettre au

point un système catalytique basé sur le palladium zérovalent et une gamme de nucléophiles qui se sont montrés très efficaces pour la synthèse des molécules complexes. Les rendements que nous avons indiqués sont des minima car toutes les réactions furent faites dans les mêmes conditions sans optimisation. Selon la structure de l'acétate allylique de départ la réaction est complètement régiosélective (par exemple à partir de l'acétate de myrtényle) ou très peu régiosélective (acétate de carveyle) Enfin, des informations importantes furent obtenues pour dégager les conditions autorisant la synthèse de molécules optiquement actives.

# PARTIE EXPERIMENTALE

## APPAREILLAGES ET PROCEDURES GENERALES

Le matériel de base le plus couramment utilisé pour les synthèses, les purifications et les mises en réaction des complexes organométalliques est le tube de Schlenck muni d'un bouchon de caoutchouc de type "Self Sealing" et la rampe à vide ; après introduction éventuelle des phases solides et d'un barreau aimanté téfloné, le tube de Schlenck est dégazé et maintenu sous une pression atmosphérique d'azote. Les solvants et les réactifs liquides sont injectés à l'aide de cannes de transfert ou de seringues BECTON DICKINSON munies d'un verrou de sûreté et préalablement purgées.

Les hydrogénations sont effectuées avec un appareillage classique comprenant une cellule de réaction reliée à une burette d'hydrogène maintenue à pression de 1,05 ± 0,05 atmosphères. La cellule est munie d'un bouchon de caoutchouc de type "Self Sealing" permettant l'injection du liquide au moyen d'une seringue ; l'agitation magnétique est suffisamment vigoureuse pour ne pas limiter la vitesse d'hydrogénation. L'azote et l'hydrogène sont de pureté 99,995 %.

Les spectres $^{1}H$ RMN sont enregistrés sur un appareil PERKIN-ELMER R 32 à 90 MHz ou sur un appareil CAMECA à 250 MHz. Les déplacements chimiques $\delta$ exprimés en ppm sont mesurés par rapport au tétraméthylsilane

utilisé comme référence interne. Les abréviations utilisées sont les suivantes : s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet, J = constante de couplage (Hz).

Les spectres $^{13}C$ RMN sont enregistrés sur un appareil BRÜCKER à 15,08 MHz. La référence interne est le solvant, c'est à dire le chloroforme deutérié.

Les spectres de masse sont enregistrés sur un appareil GCMS 5992 HP couplé à un appareil de chromatographie en phase vapeur. La colonne utilisée est une OV 101 3 % 80 cm sur chromosorb VHP.

Les spectres Infra-rouge sont enregistrés sur un spectrographe PERKIN-ELMER 257, en solution pour les liquides ou dans le nujol pour les solides, entre lamelles de NaCl. Les vibrations $\nu$ sont exprimées en $cm^{-1}$. Les abréviations utilisées sont les suivantes : f = faible, m = moyenne, F = forte.

Les mesures de pouvoir rotatoire sont effectuées sur un polarimètre PERKIN-ELMER 241 avec des cuves thermostatées ayant pour chemin optique une longueur de 0,1 dm ou 1 dm.

Les analyses de chromatographie en phase vapeur sont réalisées sur des chromatographes CARLO ERBA Fractovap G1 à détecteur à ionisation de flamme. Les intégrations et les temps de rétention des signaux sont déterminés à l'aide d'un intégrateur numérique LTT 2101. Trois colonnes sont utilisées : OV 17 4 % sur chromosorb Q 2m, OV 1 4 % sur chromosorb Q 2m, CARBOWAX 15 % sur chromosorb Q 1,3 m.

Les points de fusion sont mesurés à l'aide d'un microscope à platine chauffante REICHERT.

La microanalyse est effectuée sur la plupart des produits isolés, le premier chiffre correspondant au pourcentage trouvé, le second au pourcentage calculé.

Les petites quantités de produits liquides sont distillées avec un four à boule . Les chromatographies liquides sont toutes effectuées à moyenne pression (32) en utilisant la silice MERCK 230-240 Mesh (0,040-0,063 mm). La séparation peut être observée par un élugraphe SEIVE comprenant un spectrophotomètre ultra-violet.

Les solvants sont distillés : le THF sur hydrure de lithium et d'aluminium puis sur benzophénone-sodium et l'éther sur hydrure de lithium et d'aluminium. Ils sont conservés dans des récipients en verre, sous pression d'azote et prélevés directement par canne de transfert.

Les (+) et (-) DIOP ainsi que le trifluoracétyl-3 camphre sont synthétisés au laboratoire.

La diphosphine achirale $PPh_2(CH_2)_2PPh_2$ est commerciale.

La diphosphine achirale $PPh_2(CH_2)_4PPh_2$ fut préparée au laboratoire par J.C.Poulin.

Nous remercions l'entreprise Mane & Fils qui nous a fourni la carvone, la Compagnie des Métaux Précieux pour ses dons de chlorure de palladium ainsi que Mr J.P.Vigneron qui nous a préparé le cyclohexène-2 ol-1 et le méthyl-2 cyclohexène-2 ol-1 optiquement actifs.

# CHAPITRE I

## I - Réactifs - Synthèses et caractérisations

### di-μ-chloro bis($\eta^3$-(chloro-2 allyl))dipalladium 11

Préparé selon A.J.Wilkinson (29)

A un mélange de 1,00 g (5,6 mM) de chlorure de palladium et 0,70 g (12,0 mM) de chlorure de sodium dans 50 ml de méthanol sont ajoutés 2,76 g (24,8 mM) de dichloro-1,2 propène et 0,54 g (30,0 mM) d'eau. Le mélange réactionnel est traversé par un courant de monooxyde de carbone durant 30 mn puis dégazé. La solution est filtrée, reprise par 100 ml d'eau et extraite par 3 x 30 ml de chloroforme. Après séchage sur $MgSO_4$ et évaporation à sec, une poudre jaune (1,00 g) est isolée (Rendement = 82 %).

### di-μ-chloro bis($\eta^3$-(méthoxycarbonyl-1 allyl))dipalladium 12

Préparé selon J.Tsuji (30)

Un mélange de 1,00 g (5,6 mM) de chlorure de palladium et 20,0 g (0,2 M) de crotonate de méthyle est maintenu à reflux pendant 16 heures, refroidi, filtré, puis évaporé à sec. Une poudre jaune ( 0,92 g) est isolée. (Rendement = 68 %).

### hexafluoro-1,1,1,5,5,5 pentadione-2,4 ato ($\eta^3$-(méthoxycarbonyl-1 allyl)) palladium 13a

Préparé selon J.Powell ( 3 )

di-μ-acétato bis($\eta^3$-(méthoxycarbonyl-1 allyl))dipalladium

626 mg (1,3 mM) de di-μ-chloro bis($\eta^3$-(méthoxycarbonyl-1 allyl))dipalladium et 424 mg (2,6 mM) d'acétate d'argent dans 40 ml de chloroforme sont agités pendant 1 heure.

Après filtration du précipité de chlorure d'argent, le complexe n'est pas isolé.

Cette solution et 536 mg (2,2 mM) de hexafluoro-1,1,1,5,5,5 pentanedione-2,4 sont agités pendant 30 mn, puis évaporés à sec. Le résidu est recristallisé dans l'éther de pétrole. 800 mg de complexe, sous forme de fines aiguilles jaunes, sont recueillies (Rendement = 74 %).

F = 98°C.

Trifluoroacétyl-3 camphorato ($\eta^3$-(méthoxycarbonyl-1 allyl))palladium 13b

Préparé selon la méthode précédente.

Le complexe est purifié par chromatographie sur colonne à pression réduite ($SiO_2$ hexane-AcOEt 90/10) : huile visqueuse jaune (Rendement = 72 %).

## II - Réactions d'insertion d'un diène-1,3 dans un complexe π-allylique

Tous les complexes sont purifiés par chromatographie sur colonne à pression réduite ($SiO_2$ hexane-AcOEt) et conservés sous atmosphère d'azote.

Les rendements sont indiqués dans le tableau I p.17.

Caractérisation : les spectres $^1H$ RMN correspondent à ceux décrits dans la littérature (3, 22).

Les produits résultant de l'hydrogénation de ces complexes sont puri-

fiés par chromatographie sur colonne à moyenne pression ($SiO_2$ hexane-AcOEt).

Insertion du butadiène-1,3 dans un complexe π-allylique 11, 13a, 13b

Un courant de butadiène-1,3 traverse pendant 5 mn une solution de complexe (1,5 mM) dans 10 ml de $CCl_4$. L'agitation est maintenue une heure puis la solution est évaporée à sec.

Insertion de l'isoprène dans un complexe π-allylique 11, 12, 13a, 13b

102 mg (1,5 mM) d'isoprène sont ajoutés au complexe (0,9 mM) dans 10 ml de $CCl_4$. L'agitation est maintenue 15 heures puis la solution est évaporée à sec.

Insertion du cyclopentadiène dans un complexe π-allylique 11, 13a

46 mg (0,7 mM) de cyclopentadiène fraichement distillé sont ajoutés au complexe (0,5 mM) dans 10 ml de $CCl_4$. Après 15 heures d'agitation, la solution est évaporée à sec.

## III - Hydrogénation de complexes π-allyliques

Une solution de complexe (0,7 mM) dans 15 ml d'éther anhydre est soumise à l'hydrogénation ($P_{H_2}$ = 1,05 atm.) pendant 15 heures, puis filtrée et évaporée à sec.

cyclopentyl-2 butanoate de méthyle 18 : Rendement = 78 %

Caractérisation : $^1H$ RMN ($CCl_4$) : 3,55 (s, $OCH_3$) ; 2,40-0,80 (m, 15 H)

IR ($CCl_4$) : $\nu$ (C=O) 1735 $cm^{-1}$ (FF)

$\nu$ (C-O-C) 1245 $cm^{-1}$ (FF)

masse :

| m/e | fragment |
|---|---|
| 102 | $CH_3CH_2CH_2CO_2CH_3$ |
| 87 | $CH_2CH_2CO_2CH_3$ |
| 69 | |
| 59 | $CO_2CH_3$ |

Ethyl-2 hexanoate de méthyle 19 : Rendement : 72 %

Caractérisation : $^1H$ RMN ($CCl_4$) : 3,55 (s, $OCH_3$) ; 2,20-0,80 (m, 15 H)

IR ($CCl_4$) : $\nu$ (C=O) 1735 $cm^{-1}$ (FF)

$\nu$ (C-O-C) 1245 $cm^{-1}$ (FF)

Méthyl-4 éthyl-2 hexanoate de méthyle 20 : Rendement = 60 %

Caractérisation : $^1H$ RMN ($CCl_4$) : 3,60 (s, $OCH_3$) ; 2,30-0,70 (m, 17 H)

IR ($CCl_4$) : $\nu$ (C=O) 1735 $cm^{-1}$ (FF)

$\nu$ (C-O-C) 1250 $cm^{-1}$ (FF)

masse :

| m/e | Fragment |
|---|---|
| 115 | $CH_3CH_2\underset{\displaystyle CO_2CH_3}{\underset{\vert}{C}}H-CH_2CH_2$ |
| 102 | $CH_3CH_2CH_2CO_2CH_3$ (Mc Lafferty) |
| 87 | $(CH_2)_2CO_2CH_3$ |
| 59 | $CO_2CH_3$ |
| 57 | $CH_3CH_2CH-CH_3$ |

## IV - Action du malonate de méthyle avec un complexe π-allylique

Préparé selon le mode opératoire de W.R.Jackson ( 54 ).
0,6 mM de malonate de sodium,préparées par addition de 0,6 mM de malonate de méthyle dans une suspension de 1,2 mM d'hydrure de sodium à 50 % dans la paraffine et 10 ml de THF,sont injectées à une solution de 0,5 mM de complexe, 2,0 mM de triphénylphosphine et 10 ml de THF. Après 15 heures d'agitation, à température ambiante, le mélange est repris par 50 ml d'eau, extrait par 3 x 30 ml de chloroforme, séché sur $MgSO_4$ et évaporé à sec. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur colonne à moyenne pression ($SiO_2$ hexane-AcOEt).

Carbométhoxy-5,5' pentène-2 oate de méthyle 28 : Rendement = 85 %

Caractérisation : $^1H$ RMN ($CCl_4$) : 6,70 (m, CH=) ; 5,70 (m, CH=) ;
3,60 (s, 6 H, $OCH_3$) ; 3,55 (s, 3 H, $OCH_3$)
3,30 (t, $CH\begin{matrix}CO\\CO\end{matrix}$) ; 2,60 (t, $CH_2$)

masse :

| m/e | Fragment |
|---|---|
| 199 | $(CO_2CH_3)_2CH-CH_2CH=CH-C=O$ |
| 167 | $(CO)_2CH-CH_2CH=CH-CO_2CH_3$ |
| 59 | $CO_2CH_3$ |

Carbométhoxy-2 chloro-8 nonadiène-4,8 oate de méthyle 29 :

Rendement = 21 %

Caractérisation : $^1H$ RMN ($CCl_4$) : 5,50 (m, CH=CH) ; 5,15 (s, $CH_2$=) ;
3,70 (s, 6 H, $OCH_3$) ; 3,30 (t, $CH\begin{matrix}CO\\CO\end{matrix}$) ;
2,60-2,05 (m, 6 H, $CH_2$)

| masse : | m/e | Fragment |
|---|---|---|
| | 225 | $(CO_2CH_3)_2CH\text{-}CH_2CH{=}CH\text{-}CH_2CH_2C{=}CH_2$ |
| | 145 | $(CO_2CH_3)_2CH\text{-}CH_2$ |
| | 93 | $CH\text{-}CH{=}CH\text{-}CH_2CH_2C{=}CH_2$ |
| | 59 | $CO_2CH_3$ |

Action du malonate de méthyle avec le complexe 14b : Rendement = 40 %

Caractérisation : L'analyse CPV (OV 17 4 % 2m Tf = 200°C, $P_{N_2}$ = 2,2 atm.) du produit montre 3 pics correspondant à des isomères. La spectrographie de masse indique des rapports m/e commun à ces pics.

| masse : | m/e | Fragment |
|---|---|---|
| | 145 | $CH_2CH(CO_2CH_3)_2$ |
| | 132 | $CH_2(CO_2CH_3)_2$ (Mc Lafferty) |
| | 59 | $CO_2CH_3$ |

Action du malonate de méthyle avec 13a : aucun produit isolé

# CHAPITRE II

## I - Réactifs - Synthèses et caractérisations

### 1. Préparation des acétates allyliques et du catalyseur

Les acétates allyliques sont préparés par acétylation de l'alcool correspondant, lui-même souvent obtenu par réduction de la cétone.

#### Réduction 1,2 des cétones α,β éthyléniques

Alcools à structure cyclique : réduction par $LiAlH_4$ dans $Et_2O$ anhydre à 0°C (en particulier réduction asymétrique de la carvone (88)).

Diméthyl-1,3 butène-2 ol : réduction par $NaBH_4$ dans le méthanol.

Le myrténol, le limonénol, le géraniol, le nérol et l'hexène-2 ol sont des produits commercialisés.

#### Acétylation des alcools allyliques

La fonction alcool est acétylée par le chlorure d'acétyle en présence de pyridine dans le cyclohexane à 0°C.

Le pivalate de cis-carveyle et le pivalate de cyclohexényle sont obtenus par action du chlorure de pivaloyle en présence de pyridine dans le cyclohexane à 0°C.

Préparation du catalyseur

Préparé selon J.J.Bonnet (61b).

5,24 g (22,4 mmoles) de dibenzylidèneacétone et 4,41 g (53,8 mmoles d'acétate de sodium sont dissous dans 120 ml de méthanol. La solution est portée à 50°C et 2,00 g (6,7 mmoles) de tétrachloropalladate de sodium y sont ajoutés. L'agitation est maintenue 4 heures à 40°C. Le mélange préalablement refroidi, est filtré sur verre fritté, lavé à l'eau et à l'acétone. La poudre violette est séchée en dessicateur sous vide en présence de $P_2O_5$ (Rendement = 95 %).

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Analyse : | $C_{34}H_{28}O_2Pd$ | Tr. (%) : | C | 72,17 | H | 5,00 | O | 5,81 |
| | 574,4 | Calc. (%) : | | 71,03 | | 4,87 | | 5,57 |

## II - Substitutions nucléophiles

### 1. Substitution nucléophile avec le malonate de méthyle

Tous les produits sont isolés par distillation au four à boule et leur point d'ébullition est indiqué dans le tableau VIII.

Mode opératoire général

Dans un tube de Schlenck sous atmosphère d'azote, 2,6 mmoles d'acétate allylique, 2,6 µmoles de dppe, 2,6 µmoles de $Pd(dba)_2$ et 5 ml de THF anhydre sont agités pendant 10 mn. Une solution de sel sodé de malonate de méthyle dans 10 ml de THF anhydre, provenant de 5,0 mmoles de malonate de méthyle et 5,0 mmoles d'hydrure de sodium (en dispersion à 50 % dans la paraffine) est ensuite injectée. L'agitation est maintenue 48 heures à température ambiante puis le mélange est repris par 2 x 100 ml d'eau et extrait par 3 x 50 ml d'éther. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par distillation au four à boule.

Action de l'anion sodé du malonate de méthyle avec :

- acétate de cyclohexényle 33 : Rendement = 75 % 42

$^1$H RMN ($CCl_4$) : 5,65 (m, 2H, CH=CH) ; 3,60 (s, 6H, $OCH_3$) ; 3,30 (d, 1H, $CH(CO)_2$); 2,90 (m, 1H, CH-C=C) ; 2,00-1,50 (m, 6H)

- acétate du méthyl-1 cyclohexène 34: Rendement = 71 % 43

$^1$H RMN ($CCl_4$) : 5,42 (m, 1H, CH=C) ; 3,60 (s, 6H, $OCH_3$) ; 3,45 (d, 1H, $CH(CO)_2$) ; 2,70 (m, 1H, CH-C=C) ; 1,90-I,50 (m, 9H).

- acétate de cis-carveyle 35 : Rendement : 83 % 44

$^1$H RMN ($CCl_4$) : 5,60 (m, 1H, CH=C) ; 4,78 (s, 2H, $CH_2$=C) ; 3,75 (2s, 6H, $OCH_3$) ; 2,92 (m, 1H, $CH(CO)_2$) ; 2,30-1,12 (m, 12H).

- acétate de myrtényle 36 : Rendement : 65 % 45

$^1$H RMN ($CCl_4$) : 5,25 (m, 1H, CH=C) ; 3,65 (s, 6H, $OCH_3$) ; 3,35 (t, 1H, $CH(CO)_2$); 2,55-1,95 (m, 6H) ; 1,25 (s, 3H, $CH_3$) ; 1,15 (q, 2H) ; 0,80 (s, 3H, $CH_3$).

- acétate de limonényle 37: Rendement = 79 % 46

$^1$H RMN ($CCl_4$) : 5,40 (m, 1H, CH=C) ; 4,80 (d, 2H, $CH_2$=C) ; 3,75 (s, 6H, $OCH_3$) ; 3,60 (d, 1H, $CH(CO)_2$) ; 2,65 (d, 2H, $\underline{CH_2}$-CH) ; 2,20-1,80 (m, 7H) ; 1,65 (s, 3H, $CH_3$-C=C).

- acétate de l'hexène-2 ol 38: Rendement = 55 % 47

$^1$H RMN ($CCl_4$) : 5,40 (m, CH=C) ; 3,65 (s, 6H, $OCH_3$) ; 3,25 (m, $CH(CO)_2$) ; 2,55-0,80 (m, H aliphatiques).

Analyse du mélange d'isomères : tr. (%) C 72,90 H 10,08 O 17,02

$C_{11}H_{18}O_2$ M = 182,0 calc (%) 72,76 9,94 17,30

- acétate du diméthyl-1,3 butène-2 ol 39 : Rendement = 31 % 48

$^1$H RMN ($CCl_4$) : 5,55 (m, CH=C) ; 5;00 (m, CH=CH) ; 3,75 (s, 6H, $OCH_3$) ; 3,30 (m, $\underset{\underset{C=C}{|}}{CH}$-$CH(CO)_2$) ; 1,70 (s, $(CH_3)_2C$=C) ; 1,25 (s, $(CH_3)_2C$-) ; 1,05 (d, $CH_3$-CH)

Analyse du mélange d'isomères : tr. (%) C 72,82 H 9,99 O 17,29

$C_{11}H_{18}O_2$ M = 182,0 calc.(%) 72,76 9,94 17,30

- acétate de néryle 40 : Rendement = 62 % 49

$^1$H RMN ($CCl_4$) : 5,05 (m, CH=C) ; 3,65 (m, 6H, $OCH_3$) ; 3,30 (m, $CH(CO_2CH_3)_2$) ; 2,60-1,00 (m, H aliphatiques)

Les produits sont comparés en CPV (Carlo Erba Fractovap GI, 430, OV17 4 % 2m sur chromosorb Q ) à un échantillon préparé selon Trost (80)

- acétate de géranyle 41 : Rendement = 47 % 49

$^1$H RMN ($CCl_4$) : 5,05 (m, CH=C) ; 3,65 (m, 6H, $OCH_3$) ; 3,20 (m, $CH(CO_2CH_3)_2$) ; 2,55-1,50 (m, H aliphatiques)

Comme précédemment, les produits sont comparés en CPV à un échantillon préparé selon Trost (80)

2. Substitution nucléophile avec le diéthylphosphonoacétate d'éthyle

Mode opératoire général

Dans un tube de Schlenck sous atmosphère d'azote, 2,6 mmoles d'acétate allylique, 2,6 µmoles de dppe, 2,6 µmoles de $Pd(dba)_2$ et 5 ml de THF anhydre sont agités durant 10 mn. Une solution du sel sodé de diéthylphosphonoacétate d'éthyle dans 10 ml de THF anhydre, provenant de 4,0 mmoles de diéthylphosphonoacétate d'éthyle et 4,0 mmoles d'hydrure de sodium (en dispersion à 50 % dans la paraffine) est ensuite injectée.

L'agitation est maintenue pendant 48 heures à température ambiante puis le mélange est repris par 2 x 100 ml d'eau et extrait par 3 x 50 ml d'éther. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie à moyenne pression (cyclohexane-AcOEt 40/60) puis par distillation au four à boule.

Action de l'anion sodé du diéthylphosphonoacétate d'éthyle avec :

- acétate de cyclohexényle 33 : Rendement = 79 % 51

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 5,90-5,45 (m, 2H, CH=CH) ; 4,35-4,05 (q, 6H, $OCH_2$) ; 3,05-2,65 (m, 2H, C=C-CH , CH(CO)(P=O) ) ; 2,10-1,50 (m, 6H) ; 1,35 (t, 6H, $CH_3$) ; 1,25 (t, 3H, $CH_3$)

Analyse : $C_{14}H_{25}O_5P$ 304,0 tr. (%) C 54,81 H 8,04 O 25,83 calc. (%) 55,26 8,22 26,32

- acétate de myrtényle 36 : Rendement = 52 % 52

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 5,35-5,25 (m, 1H, CH=C) ; 4,35-3,95 (q, 6H, $OCH_2$) ; 3,50-2,90 (m, 1H, CH(CO)(P=O) ) ; 2,90-1,90 (m, 13H) ; 1,50-1,20 (2s, 6H, $CH_3$) ; 1,25-0,75 (m, 4H)

Analyse : $C_{18}H_{31}O_5P$ 358,0 tr. (%) C 60,22 H 8,55 O 22,15 calc. (%) 60,67 8,71 22,47

- acétate de limonényle 37 : Rendement = 93 % 53

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 5,45-5,30 (m, 1H, CH=C) ; 4,85-4,70 (d, 2H, $CH_2$=C) ; 4,35-3,95 (q, 6H, $OCH_2$) . 3,40-2,90 (m, 1H, CH(CO)(P=O) ) ; 2,90-2,45 (m, 2H, $CH_2$-CH) ; 2,20-1,85 (m, 7H) ; 1,80-1,55 (s, 3H, $CH_3$) ; 1,35-1,15 (m, 9H, $CH_3$)

Analyse : $C_{18}H_{31}O_5P$ 358,0 tr. (%) C 58,95 H 8,70 O 22, 27 calc. (%) 60,67 8,71 22,47

Réaction d'Horner-Emmons avec 51 (115)

Dans un tube de Schlenck muni d'un réfrigérant et sous atmosphère d'azote, contenant 197 mg (2,1 mmoles) de benzaldéhyde dans 10 ml de THF anhydre, est injectée une solution de l'anion sodé du diéthylphosphonoacétate d'éthyle substitué 51 dans 20 ml de THF anhydre, préparée à partir de 600 mg (2,0 mmoles) de 51 et 96 mg (2,0 mmoles) d'hydrure de sodium (en dispersion à 50 % dans la paraffine). Le mélange est agité pendant une heure à 25°C puis porté au reflux du solvant pendant 15 heures et enfin refroidi. La solution est reprise par 2 x 100 ml d'eau salée et extraite par 3 x 50 ml d'éther. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis concentrée sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie à moyenne pression (cyclohexane-AcOEt 70/30) puis distillée au four à boule ($Eb_3$ = 150-160°C) pour conduire à 198 mg (Rendement = 46 %) d'un mélange de deux stéréoisomères 54a et 54b détectés par CPV (Carlo Erba Fractovap GI 430, OV1 4 % 2m sur chromosorb Q) et identifiés par $^1H$ RMN.

- 54b (Z)

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 7,65 (s, 1H, $\underset{|}{CH}=C\langle$ ) ; 7,25 (s, 5H, $C_6H_5$) ; 5,95-5,75 (m, 2H, CH=CH) ; 4,35-4,15 (q, 2H, $OCH_2$) ; 3,80-3,50 (m, 1H, C=C-C<u>H</u>-C=C) ; 2,20-1,80 (m, 6H) ; 1,35-1,20 (t, 3H, $CH_3$)

- 54a (E)

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 7,20 (s, 5H, $C_6H_5$) ; 6,55 (s, 1H, $\underset{|}{CH}=C\langle$ ) ; 5,75-5,50 (m, 2H, CH=CH) ;4,15-3,95 (q, 2H, $OCH_2$) ; 3,40-3,15 (m, 1H, C=C-CH-C=C) ; 1,85-1,50 (m, 6H) ; 1,15-0,95 (t, 3H, $CH_3$)

## 3. Substitution nucléophile avec les diènes

### a. Cyclopentadiène

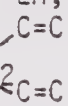
Les points d'ébullition des produits sont indiqués dans le tableau X.

Mode opératoire général

Dans un tube de Schlenck sous atmosphère d'azote, 3,6 mmoles d'acétate allylique, 3,6 µmoles de $Pd(dba)_2$, 3,6 µmoles de dppe et 5 ml de THF anhydre, sont agités pendant 10 mn. Une solution de cyclopentadiénylsodium dans 10 ml de THF anhydre, préparée par action de 6,0 mmoles de cyclopentadiène fraichement distillé et 4,0 mmoles de sodium (en dispersion à 50 % dans la paraffine) est ensuite injectée. L'agitation est maintenue 48 heures à température ambiante, puis le mélange est repris par 2 x 100 ml d'eau et extrait par 3 x 50 ml d'éther. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par distillation au four à boule.

Action du cyclopentadiénylsodium avec

- acétate de cyclohexényle 33 : Rendement = 40 % 55

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 6,45-5,85 (m, 3H, H éthyléniques du Cp) ; 5,60 (s, 2H, CH=CH) ; 3,10 (m, 1H, C=C-C<u>H</u>-Cp) ; 2,80 (s, 2H, $CH_2$  ) ; 2,10-1,35 (m, 6H)

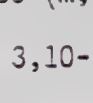
| Analyse : | $C_{11}H_{14}$ | tr. (%) | C 89,57 | H 9,44 |
|---|---|---|---|---|
| | 146,0 | calc.(%) | 90,41 | 9,59 |

- acétate de cis-carveyle 35 : Rendement = 69 % 59

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 6,35-6,05 (m, 3H, H éthyléniques du Cp) ; 5,50 (m, 1H, CH=C) ; 4,70 (s, 2H, $CH_2$=C) ; 2,90 (s, 1H, Cp-C<u>H</u>-C=C) ; 2,75 (m, 2H, $CH_2$ ) ; 2,15-1,95 (m, 11H)

| Analyse : | $C_{15}H_{20}$ | tr. (%) | C 89,69 | H 9,96 |
|---|---|---|---|---|
| | 200,0 | calc. (%) | 90,00 | 10,00 |

- acétate de myrténylè 36 : Rendement = 40 % 60

$^1$H RMN ($CDCl_3$) : 6,40-5,85 (m, 3H, H éthyléniques du Cp) ; 5,20 (m, 1H, HC=C) ; 3,10-2,70 (m, 4H, $CH_2$  ) ; 2,40-1,95 (m, 4H) ; 1,20 (s, 3H, $CH_3$) ; 1,20-1,00 (m, 2H) ; 0,75 (s, 3H, $CH_3$)

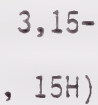
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Analyse : $C_{15}H_{20}$ | tr. | (%) | C | 89,18 | H | 9,96 |
| 200,0 | calc. | (%) | | 90,00 | | 10,00 |

- acétate de limonényle 37 : Rendement = 54 % 61

$^1$H RMN ($CDCl_3$) : 6,45-5,95 (m, 3H, H éthyléniques du Cp) ; 5,35 (m, 1H, CH=C) ; 4,75 (d, 2H, $CH_2$=C) ; 3,10 (m, 2H, Cp-$CH_2$-C=C) ; 2,85 (m, 2H, $CH_2$ ) ; 2,20-1,80 (m, 7H) ; 1,60 (s, 3H, $CH_3$)

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Analyse : $C_{15}H_{20}$ | tr. | (%) | C | 89,25 | H | 10,02 |
| 200,0 | calc. | (%) | | 90,00 | | 10,00 |

- acétate de pipéritényle 58 : Rendement = 56 % 62

$^1$H RMN ($CDCl_3$) : 6,45-5,80 (m, 3H, H éthyléniques du Cp) ; 5,55 (s, 1H, CH=C) ; 3,15-2,70 (m, 3H, $CH_2$  et Cp-CH-C=C) ; 2,05-0,70 (m, 15H)

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Analyse : $C_{15}H_{20}$ | tr. | (%) | C | 89,37 | H | 10,87 |
| 200,0 | calc. | (%) | | 90,00 | | 10,00 |

b. Indène

Les points d'ébullition des produits sont indiqués dans le tableau XI.

Préparation de l'indènyllithium

3,5 mmoles de n-BuLi sont injectées dans un tube de Schlenck sous atmosphère d'azote et à 0°C, contenant 3,5 mmoles d'indène fraichement distillé et 10 ml de THF anhydre. L'agitation est maintenue pendant 15 mn .

Mode opératoire général

Dans un tube de Schlenck sous atmosphère d'azote, 2,6 mmoles d'acétate allylique, 2,6 µmoles de $Pd(dba)_2$, 2,6 µmoles de dppe et 5 ml de THF anhydre sont agités pendant 10 mn. 3,5 mmoles d'indényllithium sont injectées dans la solution. L'agitation est maintenue pendant 48 heures à température ambiante puis le mélange est repris par 2 x 100 ml d'eau et extrait par 3 x 50 ml d'éther. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie à moyenne pression (cyclohexane-AcOEt 95/5) puis distillée au four à boule.

Action de l'indényllithium

- acétate de cyclohexényle 33 : Rendement = 56 % 63

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 7,55-7,35 (m, 2H, $C_6H_4$) ; 7,35-7,10 (m, 2H, $C_6H_4$) ; 6,25 (s, 1H, CH=C indène) ; 5,85 (s, 2H, CH=CH) ; 3,50 (m, 1H, Cp-CH-C=C) ; 3,30 (s, 2H, $CH_2$<C=C / C=C>) ; 2,25-2,00 (m, 2H, $CH_2$-C=C cyclohexényle) ; 1,90-1,55 (m, 4H)

Analyse : $C_{15}H_{16}$ tr. (%) C 91,93 H 8,29
196,0 calc. (%) 91,84 8,16

- acétate de cis-carveyle 35 : Rendement = 20 % 64

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 7,65-7,45 (m, 2H, $C_6H_4$) ; 7,45-7,20 (m, 2H, $C_6H_4$) ; 6,30 (s, 1H, CH=C indène) ; 5,80 (s, 1H, CH=C) ; 4,90-4,70 (d, 2H, $CH_2$=C) ; 3,80-3,50 (m, 1H, Cp-CH-C=C) ; 3,40 (s, 2H, $CH_2$<C=C / C=C>) ; 2,55-0,90 (m, 11H)

Analyse : $C_{19}H_{22}$ tr. (%) C 89,80 H 9,35
250,0 calc. (%) 91,20 8,80

- acétate de myrtényle 36 : Rendement = 52 % 65

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 7,45-7,25 (m, 2H, $C_6H_4$) ; 7,25-7,05 (m, 2H, $C_6H_4$) ; 6,20 (s, 1H, CH=C indène) ; 5,35-5,25 (m, 1H, CH=C) ;

3,35-3,15 (m, 4H, Cp-C<u>H</u>$_2$-C=C et $CH_2$<sup>C=C</sup>$_{C=C}$) ; 2,40-1,90 (m, 3H) ; 1,45-1,30 (m, 1H) ; 1,25 (s, 3H, $CH_3$) ; 1,20-0,90 (m, 2H) ; 0,80 (s, 3H, $CH_3$)

Analyse : $C_{19}H_{22}$ tr. (%) C 91,42 H 8,95
250,0 calc. (%) 91,20 8,80

- <u>acétate de limonényle 37</u> : Rendement = 51 % <u>66</u>

$^1$H RMN ($CDCl_3$) : 7,45-7,25 (m, 2H, $C_6H_4$) ; 7,25-7,05 (m, 2H, $C_6H_4$) ; 6,20 (s, 1H, CH=C indényle) ; 4,95-4,75 (d, 2H, $CH_2$=C) ; 3,30-(S, 4H, Cp-C<u>H</u>$_2$- C=C et $CH_2$<sup>C=C</sup>$_{C=C}$) ; 2,40-1,05 (m, 10H)

Analyse : $C_{19}H_{22}$ tr. (%) C 90,94 H 9,03
250,0 calc. (%) 91,20 8,80

- <u>acétate de pipéritényle 58</u> : Rendement = 17 % <u>67</u>

$^1$H RMN ($CDCl_3$) : 7,65 - 7,30 (m, 2H, $C_6H_4$) ; 7,30-7,05 (m, 2H, $C_6H_4$) ; 6,30-6,10 (s, 1H, CH=C indène) ; 5,75-5,65 (s, 1H, CH=C) 3,45-3,15 (m, 3H, Cp-C<u>H</u>-C=C et $CH_2$<sup>C=C</sup>$_{C=C}$) ; 2,45- 0,70 (m, 15H)

Analyse : $C_{19}H_{24}$ tr. (%) C 89,14 H 10,05
252,0 calc. (%) 90,48 9,52

c. <u>Pentadiène-1,4</u>

Le pentadiènyllitihium est préparé selon W.Oppolzer (82).

3,5 mmoles de n-BuLi sont injectées dans untube de Schlenck sous atmosphère d'azote contenant 3,5 mmoles de pentadiène-1,4 et 10 ml de THF anhydre à - 60°C. Après que la température ait atteint 0°C, l'agitation est maintenue une heure à 5°-10°C. La solution est orange.

Dans un tube de Schlenck sous atmosphère d'azote, 2,6 mmoles d'acétate de cis-carveyle, 2,6 µmoles de $Pd(dba)_2$, 2,6 µmoles de dppe et 5 ml de

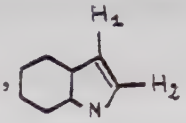
THF anhydre sont agités pendant 10 mn. Cette solution est injectée à celle de 3,5 mmoles de pentadiényllithium à 5°C. L'agitation est maintenue 48 heures à température ambiante puis le mélange est repris par 2 x 100 ml d'eau et extrait par 3 x 50 ml d'éther. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie à moyenne pression (cyclohexane-AcOEt 95/5) puis distillée au four à boule. $Eb_{0,3}$ = 70°C. Rendement = 53 %. 68

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 6,00-5,70 (m, 2H, $CH_2$=C-C=C pentadiène) ; 5,50 (m, 1H, CH=C pentadiène) ; 5,20 (s, 1H, CH=C pentadiène) ; 5,05 (m, 1H, CH=C pentadiène) ; 4,75 (s, 2H, $CH_2$=C) ; 4,20 (m, 1H, CH=C cycle) ; 2,40-1,85 (m, 5H) ; 1,75-1,55 (s, 6H, $CH_3$-C=C) ; 1,60-1,10 (m, 3H).

4. Substitution nucléophile avec l'indole

Le dérivé lithié de l'indole est obtenu à partir de 4,5 mmoles de n-BuLi injectées dans un tube de Schlenck sous atmosphère d'azote et à 0°C contenant 4,5 mmoles d'indole et 10 ml de THF anhydre.

Dans un tube de Schlenck sous atmosphère d'azote,3,6 mmoles d'acétate de cyclohexényle, 3,6 µmoles de $Pd(dba)_2$, 3,6 µmoles de dppe et 5 ml de THF anhydre sont agités pendant 10 mn. Ensuite, 4,5 mmoles de dérivé lithié indolique sont injectées à cette solution. L'agitation est maintenue pendant 48 heures à température ambiante puis le mélange est repris par 2 x 100 ml d'eau et extrait par 3 x 50 ml d'éther. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie à moyenne pression (cyclohexane-AcOEt 95/5) puis distillée au four à boule. $Eb_1$ = 190°C. Rendement = 16 %. 69

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 7,70-7,55 (m, 1H, $C_6H_4$) ; 7,45-7,30 (m, 1H, $C_6H_4$) ; 7,25-7,15 (m, 2H, $C_6H_4$) ; 7,10 (d, $H_2$, 

$J_{H_1H_2}$ = 3,2 Hz) ; 6,45 (d, $H_1$, $J_{H_2H_1}$ = 3,2 Hz) ; 6,20-5,65 (m, 2H, CH=CH) ; 4,95 (m, 1H, N-CH-C=C); 2,25-1,50 (m, 6H).

IR : absence de $\nu_{N-H}$ à 3400 $cm^{-1}$ (F)

| Analyse : $C_{14}H_{15}N$ | tr. (%) | C 84,85 | H 7,76 | N 6,91 |
|---|---|---|---|---|
| 197,0 | calc. (%) | 85,28 | 7,61 | 7,11 |

5. Substitution nucléophile avec les énolates de lithium

a. Cétones

Les points d'ébullition des produits sont indiqués dans le tableau XII.

Mode opératoire général

Préparation de l'énolate de lithium

Dans un tube de Schlenck sous atmosphère d'azote et à 0°C contenant 3,5 mmoles de diisopropylamine et 10 ml de THF anhydre sont ajoutées 3,5 mmoles de n-BuLi. La solution est refroidie à - 78°C ; 3,5 mmoles de cétone sont injectées goutte à goutte. L'agitation est maintenue une heure à - 78°C.

2,6 mmoles d'acétate allylique, 2,6 µmoles de $Pd(dba)_2$, 2,6 µmoles de dppe et 5 ml de THF anhydre sont agités pendant 10 mn à température ambiante puis injectés lentement à une solution d'énolate de lithium (3,5 mmoles) à - 78°C. L'agitation est maintenue 48 heures à température ambiante. Le mélange est repris par 2 x 100 ml d'eau et extrait par 3 x 50 ml d'éther. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et concentrée

sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par distillation au four à boule.

Action de l'énolate de la pentanone-3 avec :

- acétate de cyclohexényle 33 : Rendement = 63 % 71

$^1$H RMN ($CDCl_3$) : 5,90-5,30 (m, 2H, CH=CH) ; 2,65-2,30 (m, 4H) ; 2,10-1,80 (m, 2H) ; 1,80-0,95 (m, 10H)

IR (NaCl) : $\nu_{C=O}$ = 1700 $cm^{-1}$ (FF)

| Analyse : $C_{11}H_{18}O$ | tr. | (%) | C 80,15 | H 10,87 | O 9,46 |
|---|---|---|---|---|---|
| 166,0 | calc. | (%) | 79,52 | 10,84 | 9,64 |

- acétate de myrtényle 36 : Rendement = 30 % 72

$^1$H RMN ($CDCl_3$) : 5,25 (s, 1H, CH=C) ; 2,85-1,45 (m, 11H) ; 1,30 (s, 3H, $CH_3$) ; 1,25-0,95 (m, 6H) ; 0,85 (s, 3H, $CH_3$)

IR (NaCl) : $\nu_{C=O}$ = 1705 $cm^{-1}$ (F)

| Analyse : $C_{15}H_{24}O$ | tr. | (%) | C 82,07 | H 11,03 | O 7,08 |
|---|---|---|---|---|---|
| 220,0 | calc. | (%) | 81,88 | 10,91 | 7,27 |

- acétate de limonényle 37 : Rendement : 63 % 73

$^1$H RMN ($CDCl_3$) : 5,50-5,30 (m, 1H, CH=C) ; 4,85-4,65 (m, 2H, $CH_2$=C) ; 2,90-2,30 (m, 4H) ; 2,20-1,85 (m, 6H) ; 1,85-1,10 (m, 5H) ; 1,15-1,00 (m, 6H)

IR (NaCl) : $\nu_{C=O}$ = 1705 $cm^{-1}$ (F)

| Analyse : $C_{15}H_{14}O$ | tr. | (%) | C 81,23 | H 10,96 | O 7,35 |
|---|---|---|---|---|---|
| 220,0 | calc. | (%) | 81,82 | 10,91 | 7,27 |

- acétate du diméthyl-1,3 butène-2 ol 39 : Rendement = 29 % 74

$^1$H RMN ($CDCl_3$) : 5,10-4,70 (m,CH=C) ; 2,90-0,80 (m, H aliphatiques)

IR (NaCl) : $\nu_{C=O}$ = 1705 $cm^{-1}$ (F)

Analyse du mélange d'isomères : $C_{11}H_{20}O$ tr. (%) C 78,42 H 11,64 O 9,65

168,0 calc. (%) 78,57 11,90 9,52

Action de l'énolate de la cyclohexanone avec :

- acétate de cyclohexényle 33 : Rendement = 55 % 75

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 5,90-5,35 (m, 2H, CH=CH) ; 2,90-1,10 (m, 16H)

IR (NaCl) : $\nu_{C=O}$ = 1690 $cm^{-1}$ (F)

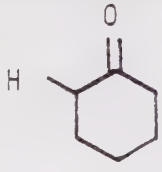
Analyse : $C_{12}H_{18}O$ tr. (%) C 81,12 H 10,35 O 8,84

178,0 calc. (%) 80,90 10,11 8,99

- acétate de myrtényle 36 : Rendement = 31 % 76

IR (NaCl) : $\nu_{C=O}$ = 1695 $cm^{-1}$ (F)

Masse : Pic de masse (232) ; (175) ; (119);

 (97).

- acétate de limonényle 37 : Rendement = 59 % 77

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 5,30 (m, 1H, CH=C) ; 4,65 (d, 2H, $CH_2$=C) ; 2,75-1,10 (m, 21H)

IR (NaCl) : $\nu_{C=O}$ = 1690 $cm^{-1}$ (F)

Analyse : $C_{16}H_{24}O$ tr. (%) C 82,31 H 10,40 O 7,29

232,0 calc. (%) 82,76 10,34 6,90

- acétate du diméthyl-1,3 butène-2 ol 39 : Rendement = 29 % 78

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 5,50 (m, CH=C) ; 2,45-0,95 (m, H aliphatiques)

IR (NaCl) : $\nu_{C=O}$ = 1695 $cm^{-1}$ (F)

Analyse : $C_{12}H_{20}O$ tr. (%) C 79,80 H 10,99 O 8,62

180,0 calc. (%) 80,00 11,11 8,89

Action de l'énolate de l'acétophénone avec :

- acétate de cyclohexényle 33 : Rendement = 47 % 80

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 8,05-7,85 (m, 2H, $C_6H_5$) ; 7,65-7,30 (m, 3H, $C_6H_5$) ; 5,90-5,55 (m, 2H, CH=CH) ; 2,95 (t, 2H, CH-C=C) ; 2,90 (d, 2H, $C_6H_5-CH_2-C$(=O)) ; 2,20-1,15 (m, 5H).

IR (NaCl) : $\nu_{C=O}$ = 1680 $cm^{-1}$ (F)

Analyse : $C_{14}H_{16}O$ tr. (%) C 84,21 H 8,11 O 7,86

200,0 calc. (%) 84,00 8,00 8,00

- acétate du diméthyl-1,3 butène-2 ol 39 : Rendement= 9 % 81

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 8,05-7,65 (m, 2H, $C_6H_5$) ; 7,50-7,10 (m, 3H, $C_6H_5$) ; 5,50-4,70 (m, CH=C) ; 1,70-0,90 (m, H aliphatiques)

IR (NaCl) : $\nu_{C=O}$ = 1680 $cm^{-1}$ (F)

Analyse : $C_{14}H_{18}O$ tr. (%) C 83,80 H 8,75 O 7,41

202,0 calc. (%) 83,17 8,91 7,92

Action de l'énolate de l'oxyde de mésityle avec :

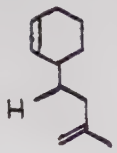
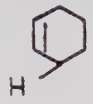
- acétate de cyclohexényle 33 : Rendement = 47 % 82

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 5,80-5,30 (m, 2H, CH=CH) ; 5,05-4,90 (m, 2H, $CH_2$=C) ; 3,15-2,85 (q, 1H, CH-C=C) ; 2,80-2,45 (m, 1H, CH-C(=O)) ; 2,05 (s, 3H, $CH_3$-C(=O)) ; 2,00-1,00 (m, 11H).

IR (NaCl) : $\nu_{C=O}$ = 1705 $cm^{-1}$ (F)

Analyse : $C_{13}H_{20}O$ tr. (%) C 80,02 H 10,03 O 8,71

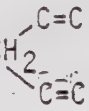
192,0 calc. (%) 81,25 10,42 8,33

Masse :  (135) ;  (81); (79) ; $C_6H_5$ (77) ;

(55)

- acétate de limonényle 37 : Rendement = 41 % 83

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 5,40-5,25 (m, 1H, CH=C) ; 4,80-4,60 (d, 2H, $CH_2$=C) ;

3,05-2,90 (s, 2H,  ) ; 2,05 (s, 3H, $CH_3$-C(=O)) ;

2,00-1,50 (m, 16H)

IR (NaCl) : $\nu_{C=O}$ = 1675 $cm^{-1}$ (F)

Analyse : $C_{16}H_{24}O$ tr. (%) C 82,89 H 10,42 O 6,81

232,0 calc. (%) 82,76 10,34 6,90

b. Esters

L'énolate lithié du butène-3 oate de méthyle est préparé de la même façon que précédemment et la réaction est effectuée dans les mêmes conditions que pour les cétones.

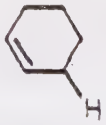
Action de l'énolate du butène-3 oate de méthyle avec :

- acétate de cyclohexényle 33 : Rendement = 49 % 84 + 85

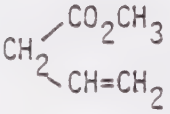
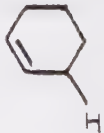
$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 5,90-4,90 (m, CH=C) ; 3,65 (s, $OCH_3$) ; 3,15 (m, $CH$-$CO_2CH_3$)

Analyse : $C_{11}H_{16}O_2$ tr. (%) C 73,48 H 9,03 O 17,41

180,0 calc. (%) 73,33 8,89 17,78

Masse : 84 : Pic de masse (180) ; $CH$-$CH$=$CH$-$CO_2CH_3$ (98) ;  (81)

$CO_2CH_3$ (59)

85 : Pic de masse (180) ;  (100) ;  (81) ;

$CO_2CH_3$ (59)

L'anion sodé du succinate de méthyle est préparé de la même façon que celui du malonate de méthyle. Les conditions de réaction sont celles décrites au II-1.

Action du succinate de méthyle avec :

- acétate de cis-carveyle 35 : Rendement = 35 % $Eb_{0,1}$ = 100°C. 86

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 5,60 (m, 1H, CH=C) ; 4,80 (s, 2H, $CH_2$=C) ; 3,60 (s , 3H, $CH_3O$) ; 3,20 (s, 4H, $CH_2$) ; 2,40-1,60 (m, 12H)

IR (NaCl) : $\nu_{C=O}$ = 1720 $cm^{-1}$ (F)

Masse : $CH_3CO_2CH_2CH_2C=O$ (115)

## III - Recherche de nouveaux substrats

L'acétate du phénylméthylcarbinol 87 est préparé selon la méthode déjà décrite. La réaction catalytique avec l'anion sodé du malonate de méthyle est exposée au II-1.Le produit est purifié par chromatographie à moyenne pression (cyclohexane-AcOEt 90/10).

Action de l'anion sodé du malonate de méthyle avec :

- acétate du phénylméthylcarbinol 87 : Rendement = 31 % 88

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 7,30 (s, 5H, $C_6H_5$) ; 5,90 (q, 1H, CH, J = 4 Hz) ; 3,65 (s, 3H, $OCH_3$) ; 3,25 (s, 2H, $CH_2$) ; 1,55 (d, 3H, $CH_3$-CH, J = 4 Hz)

IR (NaCl) : $\nu_{C=O}$ = 1725 $cm^{-1}$ (FF)

## IV - Etude du mécanisme réactionnel de l'alkylation acétates allyliques

L'alkylation des acétates allyliques 33, 34, 35 par les anions sodés du malonate de méthyle ou du cyclopentadiène sont décrites dans le paragraphe précédent. Le mode opératoire est identique pour les acétates racémiques ou optiquement actifs en présence des phosphines chirales ou achirales.

### Alkylation du complexe π-allylique cationique

- Préparation du di-u-chloro bis($\eta^3$-cyclohexényl)dipalladium (95a)

40,0 mmoles de cyclohexadiène-1,3 sont ajoutées à un mélange de 5,0 mmoles de tétrachloropalladate de sodium et 30 ml de méthanol. Après agitation 30 mn à 60°C, la solution est évaporée puis reprise par 100 ml d'eau et extraite par 3 x 30 ml de benzène. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis évaporée à sec. L'huile jaune résiduelle est chromatographiée sur colonne ($SiO_2$-$CHCl_3$). 890 mg de complexe, sous forme de poudre jaune, sont ainsi récupérés (Rendement = 80 %).

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 5,50 (t, 1H) ; 5,20 (m, 2H) ; 1,95-0,95 (m, 6H, $CH_2$)

- Préparation de DIOP (-) ($\eta^3$-cyclohexényl)palladium (95b)

3,9 mmoles de DIOP (-) sont ajoutées à un mélange de 9,0 mmoles de $NaBF_4$, 30 ml d'eau et 1,8 mmoles de complexe π-allylique dans 40 ml de $CH_2Cl_2$. Après agitation pendant 30 mn à température ambiante, la phase organique est lavée par 30 ml d'eau, séchée sur $MgSO_4$ puis évaporée à sec. La poudre blanche est séchée en déssicateur sous vide pendant 15 heures.

2,780 g de produit 94 sont isolés (Rendement = 100 %).

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 7,90-7,25 (m, 20H, $C_6H_5$)

- Alkylation du complexe 94 par l'anion sodé du malonate de méthyle

5,0 mmoles de malonate de sodium, préparées par addition de 5,0 mmoles de malonate de méthyle dans une suspension de 10,0 mmoles d'hydrure de sodium à 50 % dans la paraffine et 10 ml de THF, sont injectées à une solution de 3,8 mmoles de complexe 94 dans 10 ml de THF. Après 48 heures d'agitation sous atmosphère d'azote à température ambiante, le mélange est repris par 50 ml d'eau, extrait par 3 x 30 ml d'éther, séché sur $MgSO_4$ et évaporé à sec. L'huile résiduelle est distillée au four à boule ($Eb_1$ = 100-105°C) 319 mg (cyclohexène-2 yl)-2 propane dioate-1,3 de méthyle 42 sont obtenus (Rendement = 40 %) et identifiés par CPV (OV17 4% 2m $T_{four}$ = 180°C, $P_{N_2}$ = 2,2) à un échantillon provenant de la réaction catalytique.

Echange du groupe partant "acétoxy" par le groupe "propioxy"

Le propionate de tétraéthylammonium est préparé selon Steigman (98,99). Une solution aqueuse 1N d'acide propionique est neutralisée par une solution d'hydroxyde de tétraéthylammonium. Après plusieurs concentrations à sec en présence de pyridine, le résidu pâteux blanchâtre est séché en dessicateur sous vide avec $P_2O_5$ pendant 48 heures. Le sel est constitué de cristaux transparents très sensibles à l'air.

Dans un tube de Schlenck, 3,6 mmoles d'acétate 33, 3,6 $10^{-2}$ mmoles de $Pd(dba)_2$, 3,6 $10^{-2}$ mmoles de DIOP (+) et 4,0 mmoles de sel d'ammonium dans 10 ml de DMF anhydre sont agités sous atmosphère d'azote pendant 48 heures à température ambiante. Le mélange est repris par 100 ml d'eau et extrait par 3 x 30 ml d'éther ; la phase organique est séchée sur $MgSO_4$, puis évaporée à sec. Le résidu huileux est distillé au four à boule ($Eb_{20}$ = 70°C).

Le mélange d'acétate et de propionate allyliques (80/20) est analysé par CPV (OV17 4% 2m).

| | | Pic de masse | Pic moléculaire |
|---|---|---|---|
| Masse : | acétate | 140 | $CH_3$-C=O |
| | propionate | 154 | $CH_3CH_2$-C=O |

Recherche de l'isomérisation de l'acétoxy-2 méthyl-1 cyclohexène (+)[34] et de l'acétate de cis-carveyle (-) [35]

2,6 mmoles d'acétate allylique, 2,6 $10^{-2}$ mmoles de $Pd(dba)_2$ et 2,6 $10^{-2}$ mmoles de DIOP(-) dans 20 ml de THF sont agités pendant 48 heures à température ambiante et sous atmosphère d'azote. Le mélange est repris 50 ml d'eau, extrait par 3 x 30 ml d'éther, séché sur $MgSO_4$ et évaporé à sec. L'huile résiduelle est purifiée par distillation au four à boule.

Les pouvoirs rotatoires sont mesurés dans l'hexane (p. 90 et 102).

Blocage du degré d'avancement de la réaction d'alkylation de l'acétate [34] par l'anion sodé du malonate de méthyle

11,7 mmoles de malonate de méthyle sodé, préparés par addition de 11,7 mmoles de malonate de méthyle dans une suspension de 23,4 mmoles d'hydrure de sodium à 50 % dans la paraffine et 20 ml de THF, sont injectées à une solution de 19,5 mmoles d'acétate [34] dans 20 ml de THF. Après 48 heures d'agitation sous atmosphère d'azote à température ambiante, le mélange est repris par 100 ml d'eau, extrait par 3 x 50 ml d'éther, séché sur $MgSO_4$ et évaporé à sec. L'huile résiduelle est distillée au four à boule. La première fraction est constituée par l'acétate [34] n'ayant pas réagi (1,300 g) ($Eb_{20}$ = 65°C). La seconde fraction représente 1,573 g (Rendement = 36 %) de (méthyl-2 cyclohexène-2 yl)-2 propane dioate-1,3 de méthyle ($Eb^1$ = 100-105°C)

Les pouvoirs rotatoires mesurés dans l'hexane sont indiqués à la page 101.

Induction asymétrique créé par une phosphine chirale (DIOP(+))

- Décarbométhoxylation de 33 (110)

18,9 mmoles de 33, 94,0 mmoles d'iodure de lithium aqueux, 13,2 mmoles d'eau, 18,9 mmoles de cyanure de sodium et 160 ml de DMF sont chauffés à 120°C pendant 15 heures. Le mélange est refroidi, repris par 200 ml d'eau et 3 x 50 ml d'éther. La phase organique est lavée par une solution de HCl 10 %, 100 ml d'eau puis par une solution de soude 0,1 N. Elle est séchée sur $MgSO_4$ et évaporée à sec. L'huile résiduelle est distillée au four à boule ($Eb_2$ = 70°C). 1,540 g de (cyclohexène-2-yl)-2 éthanoate de méthyle 123 sont recueillis (Rendement = 53 %).

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 5,85-5,40 (m, CH=CH) ; 3,65 (s, 3H, $OCH_3$) ; 2,75-2,40 (m, CH) ; 2,35-2,20 (m, $C\underline{H}_2$-$CO_2CH_3$) ; 2,15-1,75 (m, 6H, $CH_2$)

- Réduction de l'ester

4,5 mmoles d'ester 123 dans 20 ml d'éther anhydre sont ajoutées goutte à goutte à un mélange de 2,0 mmoles de $LiAlH_4$ dans 50 ml d'éther anhydre, refroidi à 0°C par un bain de glace. Après agitation pendant 15 heures, l'excès de $LiAlH_4$ est détruit par 20 ml d'acétate d'éthyle. Le mélange est repris par 100 ml d'eau, filtré puis extrait par 3 x 50 ml d'éther. L'huile résiduelle est distillée au four à boule ($Eb_{3,0}$ = 100°C). On obtient 459 mg de (cyclohexène-2-yl)-2 éthanol (Rendement = 81 %)

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 5,80-5,55 (m, CH=CH) ; 3,70-3,55 (t, 2H, $CH_2$) ; 2,95 (s, OH) ; 2,40-1,10 (m, 9H)

- Hydrolyse de l'ester

4,5 mmoles d'ester 123, 6,0 mmoles de KOH et 50 ml d'éthanol sont portés au reflux pendant 72 heures. Le mélange est refroidi, acidifié par

HCl 0,1N puis extrait par 3 x 50 ml d'éther. La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ puis évaporée à sec. L'huile résiduelle est distillée au four à boule ($Eb_2$ = 80°C) pour conduire à 322 mg d'acide (cyclohexène-2-yl)-2 éthanoique (Rendement = 51 %)

$^1H$ RMN ($CDCl_3$) : 11,8 (s, $CO_2H$) ; 5,85-5,45 (m, CH=CH) ; 2,80-2,40 (m, CH) ; 2,40-2,25 (m, $CH_2$-$CO_2H$) ; 2,15-1,10 (m, 8H, $CH_2$)

# BIBLIOGRAPHIE

## BIBLIOGRAPHIE

1 - F.R. HARTLEY,
The chemistry of Platinum and palladium; Applied Science Publishers, Londres, 1973.

2 - J. TSUJI,
Organic Synthesis with Palladium Compounds, Springer Verlag, Berlin, 1980.

3 - R.P. HUGHES et J. POWELL,
J. Am. Chem. Soc., 94, 7723 (1972).

4 - B.M. TROST,
Accounts of Chemical Research, 13, 385 (1980).

5 - H.B. KAGAN et T.P. DANG,
J. Am. Chem. Soc., 94, 6429 (1972).

6 - a-G. CONSIGLIO, C. BOTTEGHI, C. SALOMON et P.PINO,
Angew. Chem. Internat. Ed., 12, 669 (1979).

b-C. SALOMON, G. CONSIGLIO, C. BOTTEGHI et P.PINO,
Chimia, 27, 215 (1977).

7 - T. HOSOKAWA, T. UNO et S.I.MURAHASHI,
J. Chem. Soc., Chem. Comm., 11, 475, (1979).

8 - R.A.ALEXANDER, N.C.BAENZIGER et C. CARPENTER,
J. Am. Chem. Soc., 82, 535 (1960).

9 - P.E. SLADE et H.B. JONASSEN,
J. Am. Chem. Soc., 79, 1277 (1957).

10 - K. MOSELEY et P.M. MAITLIS,
J. Chem. Soc. Dalton, 169 (1974).

11 - B.M. TROST, L. WEBER, P.E. STREGE, T.J. FULLERTON et T.J. DIETSCHE,
J. Am. Chem. Soc., 100, 3426 (1978).

12 - P.S. MAUCHAND, H.S. WONG et J.F. BLOUNT,
J. Org. Chem., 43, 4769 (1978).

13 - S. WATANABE, K.SUGA et T. FUJITA,
Can. J. Chem., 51, 848 (1973).

14 - R.A. HOLTON,
J. Am. Chem. Soc., 99, 8083 (1977).

15 - A. MUSCO, C. PEREGO et V. TARTIARI,
Inorg. Chimica Acta, L 147 (1978).

16 - M.L.H. GREEN, G.E. COATES et K. WADE,
Organometallic Compounds, 1972.

17 - J. SCHMIDT et W. WAFNER,
Angew. Chem., 71, 284 (1959).

18 - R. HÜTTEL et H.CHRIST,
Chem. Ber., 97, 1439 (1964).

19 - D. MEDEMA, R. VAN HELDEN et C.F. KOHLL,
Inorg. Chimica Acta, 3, 255 (1969).

20 - Y. TAKAHASHI et S. SAKAI,
J. Organometal. Chem. 16, 177 (1969).

21 - D. MEDEMA et R. VAN HELDEN,
Recl. Trav. Chim., 90, 304 (1971).

22 - J. KIJI, Y. MIURA et J. FURUKAWA,
J. Organometal. Chim., 140, 317 (1977).

23 - R.P. HUGHES et J. POWELL,
J. Organometal. Chem., 60, 387 (1973).

24 - R.P. HUGHES et J. POWELL,
J. Organometal. Chem., 34, C 51 (1972).

25 - R.P. HUGHES et J. POWELL,
J. Organometal. Chem., 60, 409 (1973).

26 - D.MEDEMA et R. VAN HELDEN,
Recl. Trav. Chim., 90, 324 (1971).

27 - R.P. HUGHES, J. POWELL et T. JACK,
J. Organometal. Chem., 63, 451 (1973).

28 - S. OTSUKA et S. AKUTAGAWA,
J. Am. Chem. Soc., 97, 6870 (1975).

29 - W.T. DENT, R. LONG et A.WILKINSON,
J. Chem. Soc., 1585 (1964).

30 - J. TSUJI et S. IMAMURA,
Bull. Chem. Soc. Japan, 40, 197 (1967).

31 - V. SCHURIG,
Inorg. Chem., 11, 736 (1972).

32 - W.C. STILL, M. KHAN et A. MITRA,
J. Org. Chem., 43, 2923 (1978).

33 - K. DUNNE et K.J. Mc QUILLIN,
J. Chem. Soc. C,2196 (1970).

34 - I.T. HARRISON, E. KIMURA, E. BOHNE et J.M.FRIED,
Tetrahedron Lett., 20, 1589 (1969).

35 - W.T. WIPKE et G.L. GOEKE,
J. Am. Chem. Soc., 96, 4244 (1974).

36 - R.C. TAYLOR, R.V. LAWRENCE et J.K. RUFF,
J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1, 9 (1976).

37 - Y. TAMARU et Z.I. YOSHIDA,
J. Org. Chem., 44, 7 (1979).

38 - R.W. HOWSAN et K.J. Mc QUILLIN,
Tetrahedron Lett. 33, 3667 (1968).

39 - T. HOSOKAWA, I. MORITANI et S. NISHIOKA,
Tetrahedron Lett. 43, 3833 (1969).

40 - V. SCHURIG, B. KOPPENHOEFFER et W. BUERKLE,
J. Org. Chem., 45, 538 (1980).

41 - V. SCHURIG,
Tetrahedron Lett., 32, 3297 (1972).

42 - J. TSUJI, J. KIJI et M. MORIKAWA,
Tetrahedron Lett., 26, 1811 (1963).

43 - J. TSUJI, J. KIJI, S. IMAMURA et M. MORIKAWA,
J. Am. Chem. Soc., 86, 4350 (1964).

44 - Y. TAKAHASHI, K. TSUJIYAMA, S. SAKAI et Y. ISHI,
Tetrahedron Lett., 22, 1913 (1970).

45 - T. KAJIMOTO, H. TAKAHASHI et J. TSUJI,
J. Organometal. Chem., 23, 275, (1970).

46 - T. BOSCHI et B. CROCIANI,
Inorg. Chimica Acta, 5, 477 (1971).

47 - D.H.R. BARTON et H. PATIN,
J. Chem. Soc., Chem. Comm., 22, 799 (1977).

48 - Y. CASTANET et F. PETIT,
Tetrahedron Lett., 34, 3221 (1972).

49 - R.A. CLEMENT, U. KLABUNDE et G.W. PARSHALL,
J. Mol. Catal., 4, 87 (1978).

50 - J.C. FIAUD,
Résultats non publiés.

51 - B. AKERMARK et K. ZETTERBERG,
Tetrahedron Lett., 43, 3733 (1975).

52 - J. TSUJI, H. TAKAHASHI et M. MORIKAWA,
Tetrahedron Lett., 49, 4387 (1965).

53 - W.R. JACKSON et J.U. STRAUSS,
Aust. J. Chem., 30, 1073 (1978).

54 - W.R. JACKSON et J.U. STRAUSS,
Aust. J. Chem., 30, 553 (1977).

55 - B.M. TROST, L. WEBER, P.E. STREGE, T.J. FULLERTON et T.J. DIETSCHE,
J. Am. Chem. Soc., 100, 3416 (1978).

56 - J.P. HAUDEGOND,
Thèse (Orsay) 1980.

57 - L.H. HEGEDUS, W.H. DARLINGTON et C.E. RUSSEL,
J. Org. Chem., 45, 5193 (1980).

58 - B.M. TROST et L. WEBER,
J. Am. Chem. Soc., 97, 1611 (1975).

59 - B.M. TROST et P.E. STREGE,
J. Am. Chem. Soc., 97, 2534 (1975).

60 - B.M. TROST et T.J. DIETSCHE,
J. Am. Chem. Soc., 95, 8200 (1973).

61 - a-Y. TAKAHASHI T.ITO, S. SAKAI et Y. ISHII,
J. Chem. Soc. D, 1065 (1970).

b-J.J. BONNET, J.A. IBERS, T.UKAI, H. KAWAZURA et Y. ISHII,
J. Organometal. Chem. 65, 253 (1974).

c-C.G. PIERPONT et M.C. MAZZA,
Inorg. Chem., 8, 1891 (1974).

62 - J.C. FIAUD, A. HIBON DE GOURNAY, M. LARCHEVEQUE et H.B. KAGAN,
J. Organometal. Chem., 175 (1978).

63 - W.T. DENT, A. LONG et G.H. WHITFIELD,
J. Chem. Soc., 1588 (1964).

64 - K.E. ATKINS, W.E. WALKER et R.M. MANYIK,
Tetrahedron Lett., 43, 3821 (1970).

65 - B.M. TROST et T.R. VERHOEVEN,
J. Am. Chem. Soc., 98, 630 (1976).

66 - B.M. TROST, T.R. VERHOEVEN,
J. Am. Chem. Soc., 102, 4730 (1980).

67 - B.M. TROST, N.R. SCHMUFF et M.J. MILLER,
J. Am. Chem. Soc., 102, 5979 (1980).

68 - J.C. FIAUD,
Résultats non publiés.

69 - J. YOSHIDA, K. TAMAO, M. TAKAHASHI et M. KUMADA,
Tetrahedron Lett., 25, 2161 (1978).

70 - H. ONOUE, I. MORITANI et S.I. MURAHASHI,
Tetrahedron Lett., 2, 121 (1973).

71 - W.E. BILLUPS, R.S. ERKES et L.E. REED,
Synthetic Comm., 147 (1980).

72 - B.M. TROST, T.R. VERHOEVEN et J.M. FORTUNAK,
Tetrahedron Lett., 25, 2301 (1979).

73 - R.O. HUTCHINS, K. LEARN et R.P. FULTON,
Tetrahedron Lett., 21, 27 (1980).

74 - J. TSUJI et T. YAMAKAWA,
Tetrahedron Lett., 7, 613 (1979).

75 - M. JULIA, M. NEL et L. SAUSSINE,
J. Organometal. Chem., C 17, 181 (1979).

76 - B.M. TROST et E. KEINAN,
J. Am. Chem. Soc., 100, 7779 (1978).

77 - J. TSUJI,
Bull. Chem. Soc. Japan, 46, 1896 (1973).

78 - B.M. TROST et E. KEINAN,
Tetrahedron Lett., 21, 2595 ( 1980).

79 - B.M. TROST et E. KEINAN,
Tetrahedron Lett., 21, 2591 (1980).

80 - B.M. TROST et T.R. VERHOEVEN,
J. Org. Chem., 41, 3215 (1976).

81 - E. CESAROTTI, H.B. KAGAN, R. GODDARD et C. KRÜGER,
J. Organometal. Cehm., 162, 297 (1978).

82 - W. OPPOLZER, S.C. BURFORD et F. MARAZZA,
Helv. Chim. Acta, 63, 555 (1980).

83 - D. SEEBACH et E.J. COREY,
J. Org. Chem., 40, 231 (1975).

84 - W.G. DAUBEN,
J. Am. Chem. Soc., 85, 468 (1963).

85 - J.M. CONIA, J.M. DENIS et C. GIRARD,
Synthesis, 549 (1972).

86 - J.C. FIAUD et J.L. MALLERON,
Tetrahedron Lett., 21, 4437 (1980).

87 - B.M. TROST et P.E. STREGE,
J. Am. Chem. Soc., 99, 1649 (1977).

88 - a-R.H. REITSEMA,
J. Am. Chem. Soc., 75, 1996 (1955).
b-J.C. TARDIVAT,
Thèse (Clermont-Ferrand) 1973.

89 - H.B. KAGAN et J.C. FIAUD,
New approaches in Asymmetric synthesis (1980).

90 - J.W. FALLER et M.T. TULLY,
J. Am. Chem. Soc., 94, 2676 (1972).

91 - B.M. TROST et T.R. VERHOEVEN,
J. Am. Chem. Soc., 100, 3435 (1978).

92 - B.M. TROST, T.J. DIETSCHE et T.J. FULLERTON,
J. Org. Chem., 39, 737 (1974).

93 - B.M. TROST et L. WEBER,
J. Org. Chem., 40, 3617 (1975).

94 - B.M. TROST et L. WEBER,
J. Am. Chem. Soc., 97, 1611 (1975).

95 - a-C.D. ROBINSON et B.L. SHAW,
J. Chem. Soc., 5002 (1974).
b-R.R. SCHROCK et J.A. OSBORN,
J. Am. Chem.Soc., 93, 2397 (1971).

96 - R.K. HILL et J.W. MORGAN,
J. Org. Chem., 33, 927 (1968).

97 - S.I. YAMADA, N. TAKAMURA et T. MIZOGUCHI,
Chem. end Pharm. Bull., 23, 2539 (1975).

98 - J. STEIGMAN et L.P. HAMMETT,
J. Am. Chem. Soc., 59, 2536 (1937).

99 - R. RIEMSCHNEIDER et R. NEHRING,
Ann., 42, 660 (1962).

100 - a-K. TAKAHASHI, G. HATA et A. MIYAKE,
Bull. Chem. Soc. Japan, 46, 1012 (1973).
b-K. TAKAHASHI, A. MIYAKE et G. HATA,
Bull. Chem. Soc., Japan, 45, 230 (1972).
c-G. HATA, K. TAKAHASHI et A. MIYAKE,
J. Chem. Soc., Chem. Comm., 21, 1392 (1970).
d-A. SABEL, J. SCHMIDT, R.JIRA et H. PRIGGE,
Chem. Ber., 102, 2939 (1969 ).

101 - M. KATO, M. KAGEYMA, R. TANAKA, K. KUWAMARA et A. YOSHIKOSHI,
J. Org. Chem., 40, 1932 (1975).

102 - R.J. JOHNSON et J. READ
J. Chem. Soc., 233 (1934).

103 - B.M. TROST et E. KEINAN,
J. Org. Chem., 44, 3451 (1979).

104 - D. ROSE et H. LEPPER,
J. Organometal. Chem., 49, 473 (1973).

105 - a-L.E. OVERMAN et F.M. KNOLL,
Tetrahedron Lett., 4, 321 (1979).

b-P.M. HENRY,
J. Am. Chem. Soc., 94, 5200 (1972).

106 - A. ITOH, K. OSHIMA, S.SASAKI, H. YAMAMOTO et T. HIYAMA,
Tetrahedron Lett., 49, 4751 (1979).

107 - P.E. STREGE et T.R. VERHOEVEN,
Résultats non publiés.

108 - a-K.S.Y. LAW, P.K. WONG et J.K. STILLE,
J. Am. Chem. Soc., 98, 5832 (1976).

b-J.K. STILLE et K.S.Y. LAW,
J. Am. Chem. Soc., 98, 5841 (1976).

c-A.V. KRAMER, J.A. LABINGER, J.S. BRADLEY et J.A. OSBORN,
J. Am. Chem. Soc., 96, 7145 (1974).

d-A.V. KRAMER et J.A. OSBORN,
J. Am. Chem. Soc., 96, 7832 (1974).

109 - a-C. GALLINA et P.G. CIATTINI,
J. Am. Chem. Soc., 101, 1035 (1979).

b-H.L. GOERING et V.D. SINGLETON Jr.,
J. Am. Chem. Soc., 98, 7854 (1976).

110 - P.E. STREGE,
Thèse (Wisconsin - Madison) 1976.

111 - F. PETIT, G. BUONS, G. PEIFFER et A. MORTREUX,
J. Chem. Soc., Chem. Comm., 20, 937 (1980).

112 - J.C. FIAUD et J.L. MALLERON,
Tetrahedron Lett., 22, 1399 (1981).

113 - E. CESAROTTI, R. UGO et H.B. KAGAN,
Angew. Chem. Int. End. Engl., 10, 18 (1979).

114 - F. SATO, T. JINBO et M. SATO,
Tetrahedron Lett., 21, 2171 (1980).

115 - a-W.S. WADSWORTH et W.D. EMMONS,
J. Am. Chem. Soc., 83, 1733 (1961).

b-D.H. WADSWORTH et D.E. SCHUPP,
J. Org. Chem., 30, 680 (1965).